Human Stem Cell Research: Opportunities for Health and Ethical Perspectives

A Discussion Paper

CIHR IRSC

Canadian Institutes of Health Research

Instituts de recherche en santé du Canada

Canada

Human Stem Cell Research: Opportunities for Health and Ethical Perspectives

A Discussion Paper

Canadian Institutes of Health Research | Instituts de recherche en santé du Canada

Canada

101-04043/

TABLE OF CONTENTS

Foreword iii

Executive Summary 1

Background 3

Biology of stem cells 3

The regulatory situation in Canada 7

The world-wide regulatory situation 10

Issues in pluripotent stem cell research 16

Recommendations 16

Endnotes 25

The Ad hoc Working Group on Stem Cell Research 28

FOREWORD

Stem cell research holds great potential for the treatment of a number of serious conditions, including Alzheimer's and Parkinson's diseases, diabetes and spinal cord injuries. Over the last several years, there has been a virtual explosion of science that has prompted great excitement in the research and lay communities, as well as concerns around the ethical issues raised by the science. Guidelines in this area of research are essential to reassure the Canadian public and scientists that embryonic stem cell research will be undertaken within a well-defined and broadly accepted ethical and legal framework.

When the Government of Canada created the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Parliamentarians had a bold vision for more than a funding agency for all facets of health research in Canada; one that would proactively address emerging health opportunities, accelerate the discovery and implementation of new treatments, foster the discussion of ethical principles and lead to the development of guidelines for health researchers and their research.

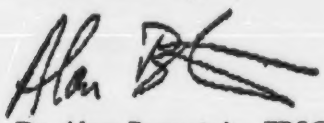
During CIHR's short history, we have established 13 Institutes and appointed Scientific Directors supported by Institute Advisory Board members of the highest calibre. As well, we have established a number of Working Groups to guide the Governing Council in making decisions in broad areas such as ethics, funding programs, peer review, privacy issues and embryonic stem cell research.

I am pleased to release the report of CIHR's Working Group on Stem Cells, led by Dr. Janet Rossant and a distinguished international team of experts in research, ethics and the law.

This is a discussion paper which we hope will generate comments from individuals and organizations. Such consultation will lead to a final report which will be presented to the Governing Council of CIHR for implementation as guidelines for funding human embryonic stem cell research.

I thank the members of the Working Group for their hard work, thoughtful advice and recommendations and am anxious to hear the views of Canadians on this promising area of health research.

Yours sincerely,



Dr. Alan Bernstein, FRSC
President
Canadian Institutes of Health Research

EXECUTIVE SUMMARY

Stem cells, which are present in developing and adult animals, have the unique property of being able to either reproduce themselves (a process called "self-renewal") or differentiate into a variety of more specialized cells. Stem cells derived from early human embryos or cadaveric fetal tissue (embryonic stem [ES] cells or embryonic germ [EG] cells) have the greatest versatility (pluripotentiality) and ability to divide.

Human pluripotent stem cells have great research potential for the study of human reproduction and development, and for drug design and testing. However, their greatest impact may be as a source of cells that could be induced to differentiate into specialized cells or tissue for therapy in a wide variety of diseases and conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diabetes, kidney failure, heart disease, and spinal cord injury.

Stem cells with more a limited range of differentiation and growth potential have also been derived from a number of adult tissues. These may also be useful therapeutically and, although they are currently less versatile than ES and EG cells, they would have the advantage of minimizing immune rejection problems if derived from the patient. Recent studies showing that adult stem cells may have wider potential than was earlier thought have heightened interest in their possible therapeutic uses. Nevertheless, much basic research remains to be done before stem cells are sufficiently well understood for clinical applications to be considered.

Although stem cells' promise in the treatment of disease is enormous, the use of human embryonic and fetal tissue for research raises difficult ethical and legal issues. Canada provides no specific guidelines to researchers, research ethics boards (REBs), and funding agencies on how human pluripotent stem cells may be derived and used.

If Canadian researchers are to contribute to this area of study, they need guidance immediately. Accordingly, in the fall of 2000, CIHR established its ad hoc Working Group in Stem Cell Research to discuss issues relating to stem cell research in the context of current

Canadian policies and the worldwide situation, and to develop recommendations on how current policy can be applied to stem cell research.

This document highlights issues for CIHR to consider when developing its guidelines for stem cell research and funding policy. Given the nature of this consultation, we have not included an in-depth analysis of the various policy issues. Rather, the Working Group hopes that this document will clarify existing regulations and serve as a catalyst for further policy discussion.

The Working Group presents the following draft recommendations for discussion, emphasizing that any guidelines that CIHR adopts be regularly reviewed and revised.

1. Research on existing human embryonic stem cells and other human cells or cell lines of a pluripotent nature should be fundable by CIHR, subject to full ethical review and application of the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* and other applicable legislation.[1]

2. Derivation, from human fetal tissue, of human germ cells and other human cells or cell lines of a pluripotent nature should be fundable by CIHR, subject to full ethical review and application of the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* and other applicable legislation.

3. Research to derive human embryonic stem cells and other human cells or cell lines of a pluripotent nature from human embryos that remain after infertility treatments should be fundable by CIHR, subject to full ethical review and application of the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* and other applicable legislation. Creation of human embryos by *in vitro* fertilization for the purpose of deriving stem cell lines should not be supported.

4. CIHR should place a moratorium on its funding of the following procedures:

i) creation of embryos by somatic cell nuclear transfer into human oocytes for the purpose of deriving stem cell lines

ii) research in which human pluripotent stem cells are utilized to create or contribute to human embryos

iii) research in which human pluripotent stem cells are combined with an animal embryo

iv) research in which animal pluripotent stem cells are combined with a human embryo.

5. A national oversight body should be established to provide ethical review of all publicly and privately funded human embryo, fetal tissue, and embryonic stem (ES) cell and embryonic germ (EG) cell research. Full ethical review should include review by both the local research ethics board and the national oversight body.

6. The *Tri-Council Policy Statement* should be reworked to take into account new areas of research on human embryos, fetal tissue, and ES and EG cells.

7. CIHR should participate in any discussion of federal regulations relating to human embryo, fetal tissue, and ES and EG cell research.

BACKGROUND

Biology of stem cells

Stem cells have a unique characteristic that distinguishes them from all other cell types derived from mammalian tissue: they have the ability to divide while maintaining their stem cell identity ("self-renewal"). In addition, in response to certain stimuli, they can differentiate to form more specialized cells.

Stem cells, which are found at different stages of mammalian development in a wide range of tissues, represent diverse populations with a wide range of biological features. Those with the greatest potential occur at the earliest stages of development, soon after the union of sperm and egg. They are called "totipotent" (capable of forming a new fetus and its associated membranes) or

"pluripotent" (capable of forming multiple tissues but not a complete organism). At the other end of the spectrum are stem cells that occur in adult organisms in tissues such as nerve, skin, and muscle. These appear to have a much more restricted range of differentiation than the pluripotent stem cells from early stages of development. However, adult stem cells have recently been found to have surprising plasticity—for instance, stem cells from bone marrow may give rise not only to blood cells but also to muscle, liver and neuron-like cells. Neural stem cells can give rise to blood and other cell types.

Scientists have been working with pluripotent stem cells derived from mouse embryos for over 20 years. Their studies have contributed much to learning about mammalian development, as well as to understanding of the role of specific genes, through the creation of mice engineered to have alterations in those genes.

A major scientific breakthrough occurred in 1998, when laboratories in the U.S. derived apparently pluripotent stem cells from human embryonic and fetal tissue. This advance opened the possibility of studying human development and identifying the factors that direct cell specialization. It also opened the way to developing better methods for evaluating drugs for efficacy and safety in a human model rather than in an animal one. Perhaps even more significantly, it opened the way to the possibility of cell therapy, in which stem cells could be grown *in vitro* and used to repair tissues that have degenerated or been destroyed. Pluripotent stem cells stimulated to produce a myriad of different specialized cell types could, in theory, be used to replace tissues destroyed by diabetes, heart disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, retinal degeneration, muscular dystrophy, spinal cord injury, and so on, without the need for transplanted organs. Successful cell therapy could revolutionize the treatment of a wide range of injuries and degenerative diseases.

In order for this promise to be realized, scientists need to know more about the biological signals that direct differentiation, and methods must be found for growing large numbers of the desired type of cells. This will take time and will require the use of a wide

range of different stem cell types, including pluripotent ES and EG cells, which hold the greatest therapeutic promise because of their unlimited proliferative capacity and their ability to differentiate into virtually any tissue.

Issues relating to pluripotent stem cell use and derivation

In considering the advisability of research involving the use and derivation of pluripotent stem cells from human embryonic or fetal sources, many dimensions can be considered: clinical (therapeutic potential), scientific (advancement of knowledge and technologies associated with stem cells), economic (products and patents stemming from biotechnology), political (Canada's choice of position with respect to other countries), social (impact of the research and associated technologies on society; role of science and researchers; public input), and ethical (principles and values stemming from diverse beliefs, concepts of human nature, and "personhood").

In research involving pluripotent stem cell use and derivation, the ethical issues are the most contentious.

The ethical issues:

In principle, is human stem cell research ethically acceptable?

The most contentious ethical issue arising from stem cell research appears to be the derivation of embryonic or germcell–derived stem cells. These cells can be derived from:

- embryos created by *in vitro* fertilization that are no longer needed for fertility treatments
- embryos created from gametes specifically for research purposes
- fetal tissue resulting from elective abortions
- embryos created by somatic cell nuclear transfer (transfer of a nucleus from a somatic cell into an egg from which the nucleus has been removed).

All of these sources are contentious, and public opinion, shaped by diverse ethical, moral and religious traditions, is divided. With regard to the use of human embryos as a source of stem cells, some believe that the human embryo is a being with full moral status from the moment of conception and an inalienable right to life. In this view, the use of a human embryo for research purposes is morally unacceptable. Others consider that an early human embryo is just a collection of cells, its moral status equivalent to that of any other cells in the body. A middle ground confers upon the human embryo a special moral status because of its potential to develop into a human being. In this view, the human embryo has neither the full moral status of a person nor an absolute right to life. Though it has a right to protection, this right is not absolute and can be overridden; for example, by the possibility of a major benefit to other humans and to society in general. This latter view is the "graduated approach" expressed in the *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans*,[1] in which permitted interventions correlate with the developmental stage of the embryo. This is the basis for the recommendation that research be permitted up to 14 days after formation of the zygote.

If human pluripotent stem cell research is, in principle, ethically acceptable, when is it in practice ethically acceptable?

If human embryonic stem cell research is to proceed, it should only do so in a responsible, ethical and accountable fashion. Of particular concern in this regard are: the source of the embryos used for research purposes, issues of informed choice (such as full disclosure and the absence of coercion and exploitation), privacy and confidentiality, and commercialization or profit motive. These issues are addressed in a generic fashion in the *Tri-Council Policy Statement*.

These guidelines, however, which were written prior to the derivation of the first human embryonic stem cells, do not provide specific guidance for research involving human ES and EG cells. We have not tried to address these issues in this paper. Rather, prior to drafting recommendations for CIHR, we would like to obtain the

views of researchers and the public in order to define questions in these areas that are specific to stem cell research and to formulate answers.

The regulatory situation in Canada

Researchers, REBs and funding agencies are currently unsure whether experiments involving the derivation and use of human ES and EG cells are eligible for federal funding, and, if they are, under what conditions. This is because although numerous documents have been published on reproductive and genetic technologies, there is no clear direction on stem cell research. A brief overview of documents relating to research with human subjects makes this point.

In 1978 the Medical Research Council published its first guidelines for research involving human subjects, updating them in 1987 in response to the emergence of new ethical problems. Ethical review committees for research involving human subjects have been required by the Medical Research Council since 1970, and standing committees known as research ethics boards (REBs) have been required at individual institutions since 1987. In 1989, the National Council on Bioethics in Human Research (now known as the National Council on Ethics in Human Research, or NCEHR) was established by the Medical Research Council (MRC) and the Royal College of Physicians and Surgeons, at the request of the MRC and with funding from the MRC and Health Canada, to provide support for the REBs (NCEHR sponsors now include the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Social Sciences and Humanities Research Council of Canada).

In 1994, recognizing that the distinctions among different research disciplines were becoming blurred, the three federal funding councils created a working group to develop an integrated set of ethical guidelines for research involving human subjects. Four years later, they released the *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans*.

The *Tri-Council Policy Statement* gives broad direction on the types of experimental procedures that may be done with human embryonic material.[2] Research on embryos no longer required for reproductive purposes may be ethically acceptable provided that certain conditions have been met, and research using fetal tissue is eligible for federal funding provided free and informed consent has been obtained and there is no directed donation. However, creating human embryos specifically for research purposes, ectogenesis (development of the embryo outside the womb), cloning human beings by somatic cell nuclear transfer, formation of animal–human hybrids, and transfer of embryos between humans and other species are not acceptable according to the *Tri-Council Policy Statement*.

The Royal Commission on New Reproductive Technologies was created in 1989 to examine the social, medical, legal, ethical, economic and research implications of new reproductive and genetic technologies. Its report issued in 1993 concludes that "the use of human zygotes in research can be considered acceptable when that research is directed to promoting understanding of human health and disease developing treatment," provided strict guidelines are followed. The report recommended establishing limits to the use of reproductive technologies through federal legislation, setting up a system for regulating acceptable technologies, and continued monitoring and response to new technologies as they emerge.

As a first step in regulating reproductive and genetic technologies, the federal government called for an interim voluntary moratorium in 1995 on a number of technologies clearly identified as contrary to the best interests of individuals and Canadian society. The following activities relating to human embryos are prohibited under the moratorium: sex selection for non-medical purposes; buying and selling of eggs, sperm and embryos; germ-line genetic alteration; ectogenesis (maintaining an embryo in an artificial womb); cloning of human embryos; creation of animal–human hybrids; retrieval of sperm or eggs from cadavers or fetuses for fertilization and implantation, or research involving the maturation of sperm or eggs outside the human body; and surrogacy arrangements.

The next step was taken in 1996 when Bill C-47 (*Human Reproductive and Genetic Technologies Act*), prohibiting certain practices, was introduced in Parliament. Based on the recommendations of the Royal Commission and on consultation with experts in the field, Health Canada added the following to the prohibited list: use of human sperm, eggs or embryos for assisted human reproduction procedures or for medical research without the informed consent of the donors; research on human embryos later than 14 days after conception; creation of embryos for research purposes only; and the making of an offer to provide or pay for prohibited services.

The Bill did not complete its legislative process because of the 1997 call for an election. Discussion continues about a legislative approach to regulating reproductive and genetic technologies, and it is anticipated that the Government of Canada will be putting in place a legislative framework that would encompass certain prohibited activities that Canadians deem unacceptable , while allowing the use of technologies that are acceptable but need to be regulated. A regulatory body could be created to develop standards for the use of reproductive materials in research and clinical practice, to issue licenses and ensure compliance, and to monitor emerging technologies.

Health Canada has been developing policies dealing with reproductive technologies since the late 1980s. There have been extensive consultations with groups representing stakeholders, the provinces and territories (because of overlapping jurisdictions in some aspects of health care), and with researchers and medical–legal experts. During this process of policy development, many ethical issues and some technologies relevant to human pluripotent stem cell research have been discussed. However, since the resulting documents were all published prior to the derivation of human stem cell lines in 1998, their relevance to human stem cell research has yet to be fully discussed.

At the moment, there is no specific guidance for researchers, research ethics boards, and funding agencies on how pluripotent stem cells may be derived and used. The only available documents are the *Tri-Council Policy Statement;* the 1995 moratorium; Health

Canada's 1996 publication entitled *New Reproductive and Genetic Technologies: Setting Boundaries, Enhancing Health;* and Bill C-47, which was never enacted. None of these specifically addresses issues relating to human pluripotent stem cells.

Thus, there is an urgent need for clear guidelines for stem cell research, guidelines that allow for response to rapidly moving research and shifting public opinion, and that ensure competent and efficient ethical and scientific oversight. In this way, Canadian stem cell researchers could remain at the forefront of their field, while conducting their research according to ethical standards.

The world-wide regulatory situation for stem cell research

A great deal of work has been done worldwide to establish the ethical framework for stem cell research. Expert working groups, in countries that include the U.S., the U.K., the Netherlands and Japan, have studied the issues, done extensive consultation, and produced legislation, regulatory frameworks, and research guidelines.

The United States

In the United States, the National Bioethics Advisory Committee (NBAC) issued a report in September 1999 (*Ethical Issues in Human Stem Cell Research*). The report recommends that:

i. Research involving the derivation and use of human ES cells from embryos remaining after infertility treatments should be eligible for federal funding. In adopting this recommendation, NBAC recognized a conflict with the ban that Congress imposed in 1995 in the appropriations bill for the Department of Health and Human Services, of which the National Institutes of Health (NIH) is a part. The ban prohibits use of federal funds to support any research in which a human embryo is destroyed. However, NBAC felt that the ban conflicted with ethical goals of medicine involving healing, prevention, and research and that it was important that federally funded researchers not be scientifically limited by having to rely on ES cells derived with private funds.

ii. Federal agencies should not fund research involving the derivation or use of human ES cells from embryos made solely for research purposes, either by *in vitro* fertilization (IVF) or using somatic cell nuclear transfer into oocytes.

After considering the NBAC report and following extensive public consultation, in August 2000 the National Institutes of Health issued guidelines for funding work with human pluripotent stem cells. If these guidelines stand, they will allow NIH-funded scientists to use previously derived embryonic or fetal stem cells after careful ethical review, and will establish a national oversight body. However, the use of NIH funds for research on human embryos (including those derived by nuclear transfer) would be prohibited. Thus, new stem cell lines cannot be derived from early embryos with NIH funds; they would have to be obtained from privately funded researchers who would be required to ensure that the lines were derived under strict provisions related to informed consent.

The United Kingdom

In the United Kingdom, the Human Fertilisation and Embryology Authority has regulated reproductive and genetic technologies since 1990. It has the power to regulate and license research and clinical practice, develop national standards of practice, and monitor compliance through the *Human Fertilisation and Embryology Act* (HFE Act), which defines the legal framework to carry out research on embryos. Under the HFE Act, a license must be obtained for creating embryos *in vitro* or carrying out research on embryos. Research was initially permitted only for the following purposes:

i. promoting advances in the treatment of infertility

ii. increasing knowledge about the causes of congenital disease

iii. increasing knowledge about the causes of miscarriages

iv. developing more effective techniques of contraception

v. developing methods for detecting the presence of gene or chromosome abnormalities in embryos before implantation.

In June 1999, the British Government created an Expert Group chaired by the Chief Medical Officerin response to the joint Human Fertilisation and Embryology Authority/Human Genetics Advisory Commission Report published in December 1998. The Group's role was to assess whether the list of purposes for which human embryos could be used in research should be extended to include stem cell research. Following input from the Nuffield Council on Bioethics and the Royal Society on the ethical, scientific and possible therapeutic aspects of stem cell research, the Group put forward, in April 2000, a number of recommendations, all subject to the controls in the *HFE Act*. These include the suggestion that research using embryos (whether created by *in vitro* fertilization or cell nuclear replacement) should be permitted in order to increase understanding about human disease and disorders and their cell-based treatments.

The Government accepted the Expert Group's recommendations and put forward, for debate and a free vote in both houses of Parliament, amendments expanding the purposes for which research licenses may be authorized to include:

vi. increasing knowledge about the creation and development of embryos

vii. increasing knowledge about disease

viii. enabling any such knowledge to be applied in developing treatments for disease.

The amendments to the *HFE Act* were passed in the House of Commons on December 18, 2000 and in the House of Lords on January 22, 2001, and took effect January 31, 2001. The *HFE Act*, which permits licensing of research in which human embryos are created for specific purposes, now effectively allows creation of embryos for the derivation of stem cells. Creation of embryos by somatic cell nuclear transfer is not prohibited under the *HFE Act*. In its report, the Chief Medical Officer's Expert Group recommended that the Human Fertilisation and Embryology Authority, when granting applications for licenses involving nuclear transfer, should be satisfied that the research could not be done in other ways.

In other parts of the world, guidelines and legislation offer less scope for derivation of and research with pluripotent stem cells derived from human embryos.

Continental Europe

In the Netherlands, a proposal for legislation on human embryo research was presented by the Government to the Lower House of the Dutch parliament in September 2000, following recommendations made by its Health Council. Under this proposed legislation, embryos not needed for fertility treatment could be used for scientific research, including the culturing of embryonic cells for medical, research and education purposes. The research must be approved by the Central Committee for Research Involving Human Subjects, must have a reasonable likelihood of providing new insights in the field of medical science, and must specifically require the use of embryos rather than a less invasive approach.

Despite the Health Council's recommendations, this legislation would not allow research with embryos created specifically for research. It is proposed, however, that the subject be reviewed in three to five years, at which time, if public opinion warrants, the ban may be lifted in specific cases. These would include research that is reasonably likely to lead to the identification of new insights in the fields of infertility, artificial reproduction techniques, congenital diseases, or transplant medicine, and can only be performed using specially created embryos.

In France, legislation passed in 1994 effectively prohibits any experimentation on embryos. However, since this law was passed, several official reports have been published suggesting revision of the law. A report by the French Parliament in 1998 draws a distinction between embryos intended for reproduction and those that are not going to be implanted. They propose that experiments may be carried out on the latter up to the 14th day, if the aim is to improve IVF techniques or create stem cell cultures needed for therapeutic development. Since it remains illegal to create embryos specifically for research, this experimentation and derivation could only apply to existing supernumerary ("spare") embryos.

The Council of State's 1999 report , drawn up at the request of the government, proposes authorizing research on embryos *in vitro*, subject to stringent rules, in light of the therapeutic prospects for stem cells raised by recent scientific discoveries.

Very recently, the French government has proposed changes to its 1994 bioethics law that would allow research on human embryos and facilitate the development of new therapies from work on embryonic stem cells. Researchers would be able to derive stem cells from "spare" embryos left over from *in vitro* fertilization procedures. The use of nuclear transfer technology would be allowed in order to develop therapeutic applications from embryonic stem cells.

Legislation in Austria and Germany is very restrictive. In Austria, donation of eggs and embryos is forbidden; cells may be examined and treated only so far as this is required for inducing a pregnancy; and there are no supernumerary embryos because the number of eggs fertilized in IVF treatments is limited. German embryo protection regulations are among the strictest in the world, forbidding research that harms an embryo, production of embryos for any purpose other than to start a pregnancy, and derivation of totipotent cells from an embryo for research or diagnosis. However, human embryo stem cell lines produced in other countries may be imported for research.

The laws in Scandinavia are more permissive. Denmark allows research on embryos if its goal is to improve IVF techniques. Finland allows licensed agencies to carry out medical research for a broad range of purposes on embryos up to 14 days after conception. However, the production of embryos for research purposes is forbidden. In Sweden, the objective of the research must be the improvement of infertility treatment; experiments for developing methods for genetic transformation of the embryo are not permitted. There is no explicit ban on creation of embryos for research. The government is currently reviewing its guidelines for stem cell and cloning research.

Belgium, Greece, Italy and Luxembourg currently have no legislation concerning human embryo research. However, in Belgium, conditions for IVF centres are determined by a Royal Decree of 1999 and a government proposal for regulation of embryo research will be discussed in the Belgian parliament within the next year or two. In Italy, legislation is proposed prohibiting the production of embryos for research, along with all non-therapeutic embryo research. However, a recent Reuters report indicates that Italy's Health Minister has given his support to a report by a group of scientific experts that supports the cloning of human embryos for derivation of stem cells for therapeutic purposes. All human embryo research is prohibited in Norway and Ireland.

The Council of Europe, composed of 41 states, including the 15 member states of the European Union, produced a Convention on Human Rights and Biomedicine in Oviedo, Spain in 1997. Countries ratifying this Convention are legally bound by its provisions unless they have conflicting legislation in place, in which case they may enter a reservation giving them the right not to apply certain provisions. The Convention includes provisions for "adequate protection of the embryo" in states that allow research on embryos, and prohibition of the creation of human embryos for research purposes. It has been ratified by a handful of countries, including Denmark, Greece and Spain.

Pacific nations

In Australia, The National Health and Medical Research Council issued the *Ethical Guidelines on Assisted Reproductive Technology* in 1996. These guidelines permit:

i. non-therapeutic research that does not harm the embryo

ii. research on human embryos that results in their destruction only in exceptional circumstances and with the approval of an Institutional Ethics Committee. (Exceptional circumstances require the likelihood of significant advances in knowledge or improvements in therapeutic technologies.)

Somatic cell nuclear transfer to produce human embryos is prohibited by the *Guidelines*; however, the Australian Health Ethics Committee of the NHMRC recommends public debate on the distinction between cloning whole individuals and copying parts of human tissue and cells. Legislation is done at the state level, and the Australian health ministers acknowledged in July 2000 the importance of developing a consistent national legislative approach to embryo research.

The Japanese Parliament enacted the *Human Cloning Regulation Act* on November 30, 2000. This act recommends allowing embryonic stem cell research but would prohibit cloning of people. The human embryo research subcommittee in the Life Ethics Committee of the Council for Science and Technology has prepared draft guidelines for research with ES cells. These have been posted on the Internet (in Japanese only) and will be considered in the preparation of a final report, which is expected this spring. All research will be required to conform to these guidelines.

Issues in Pluripotent Stem Cell research

The Working Group gave particular attention to five major scientific issues in stem cell research, and developed the following draft recommendations. The discussion was informed by the Working Group's current understanding of the scientific and health care potential of stem cell research, by legal and ethical issues, and by the background of national practice and policy and international comparisons. Discussion points a) to e) outlined below should be viewed in the context of the following recommendation:

Recommendation for Ongoing Review

Given the advances that are occurring in stem cell research, the changes in the legislative and regulatory environment in Canada and elsewhere in the world, and the evolution of public opinion in response to scientific and clinical developments, guidelines should not be static. CIHR should review the field of stem cell research on

an ongoing basis in order to be able to respond to future needs and discoveries from animal-based research, to broaden or narrow the scope of permitted research as appropriate, and to redraft the guidelines if they become outdated.

a) Should CIHR fund research with existing human embryonic stem cell lines?

DISCUSSION

Canada has many excellent stem cell researchers whose expertise could help explore the possible therapeutic value of human pluripotent stem cell lines. Currently there are few pluripotent stem cell lines available and their analysis has been restricted largely to privately funded research. These cell lines, if made available to researchers in Canada, would not carry any information could identify the original donors, so privacy and confidentiality need not be a concern. Though there may still be concerns regarding the nature of the informed consent from the original gamete donors, the use of these cell lines does not seem to be precluded.

Generally speaking, work with existing established immortalized human cell lines is not subject to ethical review in Canada, unless the experimentation itself raises additional ethical issues that would trigger the formal REB process. However, in view of the sensitivity about human ES cells, and the issues of the original informed consent for their derivation, if research on such lines is permitted, then **all** research protocols should be subject to full ethical review. Such review should include a careful evaluation of the informed consent conditions under which the cell line was derived, to ensure that the conditions are congruent with Canadian guidelines as set out under the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* (TCPS) (sections 2, 3, 9, and10).

Recommendation

Research on existing human embryonic stem cells and other human cells or cell lines of a pluripotent nature is currently not precluded from CIHR funding. Such research should be fundable by CIHR, but all research proposals would be subject to full ethical review, with particular regard to consent and privacy and confidentiality issues. Particular note should be made of the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* (sections 2, 3, 9, and 10) and any other applicable legislation.

b) Should CIHR fund research to derive new embryonic germ cells and other cell lines of a pluripotent nature from fetal material?

DISCUSSION

Research on existing human pluripotent stem cell lines will not be sufficient to fully understand and explore the potential of such lines. It will be important to discover how cell lines vary, how stable the pluripotent phenotype is, and how susceptible cell lines are to differences in derivation and maintenance conditions. EG cells that are apparently pluripotent have been derived from fetal gonad material but by only one lab. In addition, fetal stem cells from other tissues, such as the nervous system and the hematopoietic system, may have more proliferative and pluripotent capacity than adult stem cells and therefore need to be studied in more detail.

Currently, CIHR is funding a number of Canadian research projects, on various aspects of fetal development, that utilize human fetal material resulting from elective abortions.

Nevertheless, ethical, social and legal uncertainties remain. These include the moral and legal status of fetal tissue and the proper approach for obtaining informed consent. These and other issues warrant ongoing consideration. In the meantime, however, existing guidelines and regulations would permit, and the scientific and health care potential would justify, the derivation of pluripotent cell lines from fetal tissue.

The *Tri-Council Policy Statement* contains provisions that are relevant to research on fetal tissue,[3] although they were developed before many of the recent stem cell advances. Research projects using fetal tissue are eligible for funding, provided they meet applicable scientific and ethical standards, including free and informed consent with no intervention that would compromise the woman's decision on whether or not to continue the pregnancy, and no directed donation.

Recommendation

Research to derive and study human germ cells and other human cells or cell lines of a pluripotent nature from human fetal tissue for future therapeutic purposes should be fundable by CIHR. All such research proposals would be subject to full ethical review, with particular regard to consent and privacy and confidentiality issues. Particular note should be made of the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* (especially section 9D) and any other applicable legislation.

c) Should CIHR fund research to derive new embryonic stem cells and other cell lines of a pluripotent nature from human blastocysts?

DISCUSSION

Research in rodents has suggested that embryonic stem cells derived from blastocysts, rather than from fetal gonads, may be a preferable source of pluripotent cell lines in terms of potential and absence of possible imprinting issues. "Spare" IVF-derived embryos that will not be used for reproductive purposes are potentially available for research. These are currently kept in a frozen state, discarded, or used for research in non–stem cell areas.

While the Working Group recognized that some people believe that all such embryos should be considered potential persons and therefore protected against destruction, it was felt that many couples would support the use of their "spare" embryos for stem cell

derivation, given the potential therapeutic good. Clearly, informed consent issues are paramount and any potential coercion to donate embryos for such purposes must be avoided.

Only embryos no longer required for reproductive purposes should be used. Given the major practical and ethical concerns with creating embryos for research purposes only, fertilization of eggs *in vitro* specifically to provide embryos for stem cell research, which contradicts the 1995 moratorium, should not be pursued.

Recommendation

Research to derive human embryonic stem cells and other human cells or cell lines of a pluripotent nature from human embryos that remain after infertility treatments should be fundable by CIHR. All such research proposals would be subject to full ethical review, with particular regard to consent and privacy and confidentiality issues. Particular note should be made of the relevant sections of the *Tri-Council Policy Statement* (especially Section 9) and any other applicable legislation. There are no convincing arguments at present for creating human embryos by *in vitro* fertilization for the purpose of deriving such stem cell lines.

d) Should CIHR fund research involving somatic cell nuclear transfer?

DISCUSSION

One of the practical issues related to the possible use of stem cells for replacement therapy for degenerative diseases is the problem of the immune system's rejection of the "foreign" cells. Ideally, in order to prevent rejection, the genes of the stem cells should be identical to those of the transplant recipient. One possible way to achieve this would be to take a nucleus from a cell of the transplant recipient, introduce it into a donated oocyte, from which the nuclear DNA had been removed, and allow the introduced nucleus to direct development of the egg. This is "somatic cell nuclear

transfer" or cloning technology. Derivation of ES cells from blastocysts created by nuclear transfer would theoretically allow generation of cells genetically identical to those of the recipient, for therapeutic purposes.

Embryos derived by somatic cell nuclear transfer could also be transferred to the uterus of a woman, with the intent of producing offspring genetically identical to the nuclear donor. This technique has been used successfully in a number of animal species, but has been almost universally condemned for humans.

Enormous technical and safety issues are inherent in the development and therapeutic application of nuclear transfer technology in humans. The efficiency of somatic cell nuclear transfer is very low, even in non-human mammals, and the normal development of embryos and cell lines derived in this manner is uncertain. How nuclear transfer reprograms the nuclear DNA, as well as how this knowledge might be applied to stem cell research, is currently best examined in non-human systems. Furthermore, many basic issues of the therapeutic potential of human ES cells need to be explored before any possible direct application of nuclear transfer technology could be envisaged. A moratorium on CIHR funding of somatic cell nuclear transfer in humans would be consistent with draft policy in most other parts of the world, except for the U.K., the Netherlands, and now possibly France (see "Continental Europe," above), which have left the door open to the possibility of this type of research when there is no other reasonable alternative.

Recommendation

CIHR should place a moratorium on its funding of research involving somatic cell nuclear transfer into human oocytes for the purpose of developing stem cell lines. CIHR should retain its prohibition, articulated in the 1995 moratorium, on research involving somatic cell nuclear transfer into human oocytes for the purpose of creating whole human beings,.

e) What conditions should be imposed on experimentation with cell lines of a pluripotent nature, once derived?

DISCUSSION

Although the study of human pluripotent stem cell development, differentiation and therapeutic applications should be supported, certain kinds of experiments in which cell lines maintained in culture are reintroduced into the embryonic environment to create genetically mosaic embryos (mixtures of cells from the host embryo and the donor cell line) are ethically problematic. We propose a moratorium on CIHR funding of the kinds of experiments listed below; however, we recognize that there is a need for more discussion and definition on this topic.

Recommendation

CIHR should place a moratorium on its funding of the following procedures:

- research in which human pluripotent stem cells are utilized to create or contribute to a human embryo
- research in which human pluripotent stem cells are combined with an animal embryo
- research in which animal pluripotent stem cells are combined with a human embryo.

DISCUSSION OF THE ETHICS REVIEW PROCESS

Under the current system, ethical review of the kind of research under discussion would occur at the level of local research ethics boards through the usual approval and reporting process using the guidelines laid out in the *Tri-Council Policy Statement*. However, this could be problematic in the sensitive area of human ES and EG cell research. First, the *Tri-Council Policy Statement* does not specifically address issues related to ES and EG cell research. Second, the quality of local review would not be uniform across the country, since capacity and expertise would vary from one centre to another. Third, this system would not assure accountability to the public and protection for the scientist.

Local research ethics boards need immediate guidance in dealing with applications for stem cell research projects; the proposed national oversight body (see below) would also need such national standards. While our final report will suggest how to deal with matters relating to consent, disclosure, privacy and confidentiality, and reimbursement of expenses, these issues urgently need more thorough debate, not only regarding stem cell research but also for other new areas of research. We suggest that CIHR immediately initiate such a discussion.

To avoid regional disparity and to establish proper accountability to the Canadian public, review and oversight at a national level should supplement the ethics review by local REBs. The oversight body would provide a national ethical perspective in this two-step ethics review of research involving human embryos and stem cells, while local review boards would ensure that the proposed research was consistent with community values.

The oversight body would need a full range of expertise, be devoid of conflict of interest, show integrity, and be accountable to the Canadian public. Initially this board could be established at CIHR, but in the long term an arms-length body should be created to perform this task. It would be set up through a transparent process to give it credibility.

The Working Group hopes that this ethical review would apply not only to federally funded research but also to research done privately (though we recognize that the current regulatory framework limits CIHR's jurisdiction in this context). Privately funded researchers should be encouraged to submit their research protocols for approval to the national oversight body. This approval could then become the accepted standard for legitimacy of all research involving embryos.

It is noteworthy that the *Guidelines for Research on Somatic Cell Gene Therapy in Humans*, published by the Medical Research Council of Canada in 1990, highlights the same potential difficulty of obtaining adequate local review of complex scientific and ethical

issues. This report also suggests two-tier review, with a national review committee providing scientific and ethical expertise and ensuring uniformity of review across the country.

A number of countries already have in place, or have proposed, a national oversight body for reproductive technologies in general. In the U.K., research can be pursued only under the aegis of the *Human Fertilisation and Embryology Act*, with a license granted by the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). The HFEA must be satisfied that the research project is necessary and desirable. The Chief Medical Officer's August 2000 report recommended that, in addition, an appropriate body should continue to monitor research projects to establish whether the research is delivering the anticipated results, as well as to highlight any unforeseen concerns. The Embryos Bill before the Dutch Parliament would require approval of research projects by the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO), established in December 1999. The proposed *NIH Guidelines* in the U.S. would create a Human Pluripotent Stem Cell Review Group (HPSCRG) to review proposals for the use of human pluripotent stem cells for compliance to the guidelines.

Local REBs and the proposed Canadian national oversight body would require guidance on procedures that should be followed in providing source materials for research on pluripotent ES and EG cells. These should be set out in a revised version of the Tri-Council statement that takes into account recent advances in stem cell research and other emerging areas of human biology. Although the Working Group's mandate is to provide advice only to CIHR, a consistent policy should apply to all three federal funding agencies.

Health Canada is committed to setting up a regulatory framework for assisted reproductive technologies that will include regulation of stem cell research. Procedures relating to provision of source materials and types of experiments that are permissible will be subject to regulation and perhaps licensing. The Working Group believes that CIHR, as the funding agency with the most expertise in research on embryos, fetal tissue, and pluripotent stem cells, should be actively involved in the discussions to establish federal regulations.

Recommendations:

- A national oversight body should be established to provide ethical review, in addition to that provided by local REBs, of all publicly and privately funded research on human embryos, fetal tissues, and ES and EG cells. Full ethical review should include ethics review by both the local research ethics boards and by the national oversight body.
- A reworking of the *Tri-Council Policy Statement*, particularly sections 9 and 10, should be undertaken to take into account new areas of human embryo, fetal tissue, ES and EG cell research.
- CIHR should participate actively in any discussion of federal regulations regarding human embryo, fetal tissue, and ES and EG cell research.

ENDNOTES:

[1] *The Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans* was published in August 1998 by the three federal research funding agencies: Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. It is intended to promote the highest ethical standards in research involving humans, and researchers and institutions applying for funding (or continued funding) must certify compliance with this policy.

[2] The *Tri-Council Policy Statement* position on research involving human embryos is as follows:

Article 9.4: It is not ethically acceptable to create human embryos specifically for research purposes. However, in those cases where human embryos are created for reproductive purposes, and subsequently are no longer required for such purposes, research involving human embryos may be considered to be ethically acceptable, but only if all of the following apply:

(a) The ova and sperm from which they were formed are obtained in accordance with Articles 9.1 and 9.2*;

(b) The research does not involve the genetic alteration of human gametes or embryos;

(c) Embryos exposed to manipulations not directed specifically to their ongoing normal development will not be transferred for continuing pregnancy; and

(d) Research involving human embryos takes place only during the first 14 days after their formation by combination of the gametes.

Article 9.5: It is not ethically acceptable to undertake research that involves ectogenesis, cloning human beings by any means including somatic cell nuclear transfer, formation of animal/human hybrids, or the transfer of embryos between humans and other species.

* **Article 9.1:** Researchers shall obtain free and informed consent from the individual whose gametes are to be used in research.

Article 9.2: In research, it is not ethical to use ova or sperm that have been obtained through commercial transactions, including exchange for service.

[3] The *Tri-Council Policy Statement* position on research involving fetal tissue is as follows:

Research involving the use of fetal tissue should be guided by respect for the woman's dignity and integrity. Researchers should thus obtain the free and informed consent of the woman whose fetal tissue is to be used for research. As a corollary of such respect, it is unacceptable to undertake research interventions that compromise the woman's decision on whether or not to continue her pregnancy. A former minister of Health, responding to a question concerning the transplantation into patients of tissues obtained from elective abortions, stated that he would not approve federal funding for such a procedure. The Royal Commission on New Reproductive Technologies has recommended that "Research

projects using fetal tissue (including those related to transplantation in human beings) be eligible for funding by the Medical Research Council of Canada and other public agencies, provided they meet applicable ethical and scientific research standards and tissue is obtained in accordance with the recommendations of the Royal Commission on New Reproductive Technologies." These recommendations include the establishment of a well-defined regulatory and licensing structure.

There are few absolutes in areas such as these, where ethical deliberation and societal values continue to evolve rapidly. Hence, while a woman's autonomy to consent to the use of her fetal tissue shall be respected, countervailing ethical considerations hold that a woman should not direct the use of such tissue to particular individuals, such as choosing to have fetal tissue used for Parkinson's disease research in a relative. The objection is based on concerns that the fetus not be used simply as a source of tissue but should be recognized as a potential person deserving of respect.

The ad hoc Working Group on Stem Cells Research

Chair: Dr. Janet Rossant, *Co-Head of the Program in Development and Fetal Health at the Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto.*

MEMBERS:

Prof. Françoise Baylis
Office of Bioethics Ed. & Research, Dalhousie University, Halifax

Timothy Caulfield
Research Director, Health and Law Institute, University of Alberta, Edmonton

Dr. Roger Gosden
Department of Obstetrics & Gynecology, Royal Victoria Hospital, Montréal

Dr. Keith Humphries
Senior Scientist, Terry Fox Laboratory, British Columbia Cancer Agency, Vancouver

Dr. Gregory Korbutt
Surgical-Medical Research Institute, Univ. of Alberta, Edmonton

Dr. Anne McLaren
The Wellcome/CRC Inst. of Cancer and Dev. Biology, University of Cambridge, UK

Prof. Marcel J. Mélançon
Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi

Dr. Samuel Weiss
Health Sciences Centre, Faculty of Medicine, Univ. of Calgary, Calgary

Dr. Barbara Beckett
Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa

OBSERVERS:

Phyllis Colvin
Health Canada, Ottawa

Rhonda Ferderber
Health Canada, Ottawa

Human Stem Cell Research: Opportunities for Health and Ethical Perspectives

A Discussion Paper

GLOSSARY

Blastocyst: a very early stage in mammalian development (about 1 week post-fertilization, approximately 100 cells in total). A blastocyst consists of an inner cell mass (which develops into the embryo and from which embryonic stem cells may be derived), covered by a thin layer of cells known as the trophoblast (from which the placenta develops).

Cloning: transplantation of a nucleus from a somatic cell to an ovum (egg), which then develops into a zygote following an appropriate stimulus.

"Therapeutic cloning": sometimes used to refer to cloning of an embryo for the purpose of deriving pluripotent stem cells for therapeutic application.

"Reproductive cloning": sometimes used to refer to cloning of an embryo for transplantation into a uterus with the intent of producing offspring genetically identical to the nuclear donor.

Differentiation: the process by which cells acquire new characteristics and form more specialized cell types.

Embryo: an organism in the early stages of development; in humans, from the 2-cell stage until approximately 6 weeks, after which it is termed a '**fetus**'.

Embryonic germ (EG) cell: pluripotent stem cells derived from fetal gonads.

Embryonic stem (ES) cell: pluripotent stem cells derived from the inner cell mass of a blastocyst stage embryo.

Gamete: the sex cell (sperm or egg). In animals (and humans) the functional, mature, male gamete is called a sperm while the female gamete is called the ovum, or egg.

Gonad: an organ that produces sex cells (a testis or an ovary).

Hematopoietic: related to the formation of blood cells.

Hybrid: an organism in which the chromosomes contain DNA from two different species or subspecies.

***In vitro* fertilization (IVF)**: fertilization of an egg by a sperm in an artificial environment.

Oocyte: an immature ovum (egg).

Pluripotent stem cells: the most primitive stem cells, with the capacity to differentiate into the complete range of specialized cell types.

Somatic cells: the cells of an organism, other than gametes.

Somatic cell nuclear transfer (nuclear transfer, nuclear replacement: see 'cloning'): inserting the nucleus of a cell from one of the body's organs or tissues into an unfertilized egg (oocyte) which has had its nucleus removed (i.e. has been 'enucleated').

Stem cells: any cells that can renew tissue; these cells have the property of being able to either reproduce themselves (self-renewal) or differentiate into a variety of more specialized cell types.

Zygote: a fertilized egg formed as a result of the union of the male (sperm) and female (egg) sex cells.

Recherche sur les cellules souches humaines : La santé dans un cadre éthique

Document de travail

IRSC CIHR

Instituts de recherche en santé du Canada

Canadian Institutes of Health Research

Canada

Recherche sur les cellules souches humaines : La santé dans un cadre éthique

Document de travail

Instituts de recherche en santé du Canada | Canadian Institutes of Health Research

Canada

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos iii

Sommaire 1

Contexte 4

Biologie des cellules souches 4

Questions relatives à l'obtention et à l'utilisation de cellules souches pluripotentes 6

La situation réglementaire au Canada 8

La situation réglementaire dans le monde 12

Enjeux de la recherche sur les cellules souches pluripotentes 19

Recommendations 19

Notes 29

Le groupe de travail spécial concernant la recherche sur les cellules souches 32

AVANT-PROPOS

La recherche sur les cellules souches comporte un grand potentiel pour le traitement d'un certain nombre de maladies graves, notamment les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, le diabète et les lésions de la moelle épinière. Au cours des dernières années, on a assisté à une explosion virtuelle de la science qui a provoqué un grand intérêt dans les milieux scientifiques et non scientifiques, de même que des préoccupations d'ordre éthique soulevées par la science. Des lignes directrices dans ce champ de recherche s'avèrent essentielles pour rassurer le public canadien et les scientifiques que la recherche sur les cellules souches embryonnaires sera entreprise à l'intérieur d'un cadre éthique et juridique bien défini et largement accepté.

Lorsque le gouvernement du Canada a créé IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada), les parlementaires avaient une vision audacieuse de cet organisme qu'ils voyaient non seulement comme un simple organisme de financement de toutes les facettes de la recherche au Canada, mais aussi comme un organisme qui aborderait de façon dynamique les perspectives émergentes en matière de santé, qui accélérerait la découverte et la mise en place de nouveaux traitements, encouragerait la discussion des principes d'éthique et qui mènerait à l'élaboration de lignes directrices pour guider les chercheurs en santé et leur recherche.

Au cours de la jeune histoire d'IRSC, nous avons instauré 13 instituts et désigné des directeurs scientifiques appuyés par des membres de conseils consultatifs d'institut de très grande envergure. De même, nous avons mis en oeuvre un certain nombre de groupes de travail destinés à guider le conseil d'administration dans les prises de décision sur de larges domaines tels l'éthique, les programmes de financement, l'examen par les pairs, les questions de protection des renseignements personnels et la recherche sur les cellules souches embryonnaires.

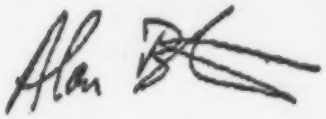
Je suis heureux de déposer le rapport du groupe de travail d'IRSC sur les cellules souches, dirigé par le Dr Janet Rossant et une remarquable équipe internationale d'experts dans les domaines de la recherche, de l'éthique et du droit.

Ce rapport constitue un document de discussion qui, je l'espère, suscitera des commentaires de la part des individus et des organismes. Une telle consultation débouchera sur un rapport final qui sera présenté au conseil d'administration d'IRSC pour implantation en tant que lignes directrices pour financer la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines.

Je remercie les membres du groupe de travail de leur travail consciencieux, leurs recommandations et avis judicieux, et j'ai hâte d'entendre les points de vue des Canadiennes et des Canadiens sur ce domaine prometteur de la recherche en santé.

Avec mes considérations,

Le président,
Instituts de recherche en santé du Canada



Dr Alan Bernstein, FRSC

SOMMAIRE

Les cellules souches sont présentes chez les animaux en croissance et les animaux adultes et elles ont comme propriété unique de se reproduire elles-mêmes (autorenouvellement) ou de se différencier en une variété de cellules plus spécialisées. Les cellules souches provenant d'embryons humains à un stade précoce ou de tissus fœtaux cadavériques (cellules souches embryonnaires ou ES [mis pour *embryonic stem*] et cellules germinales embryonnaires ou EG [mis pour *embryonic germ*]) sont les plus versatiles (pluripotentes) et les plus aptes à se diviser. Les cellules souches pluripotentes humaines offrent un grand potentiel pour les recherches sur la reproduction et le développement humains ainsi que pour la conception et la mise à l'essai de médicaments. Cependant, l'impact majeur réside dans le fait qu'elles pourraient être amenées à se différencier en cellules ou tissus spécialisés pour le traitement d'une grande diversité de maladies et d'affections telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le diabète, l'insuffisance rénale, les cardiopathies et les lésions de la moelle épinière. On a également réussi à obtenir des cellules souches présentant une capacité de différenciation et de croissance moindre, à partir d'un certain nombre de tissus adultes. Ces cellules peuvent également être utiles sur le plan thérapeutique et, même si elles sont pour l'instant moins versatiles que les cellules ES et EG, elles présentent l'avantage de minimiser les problèmes de rejet immunitaire si elles sont prélevées sur le patient même. De récentes études, démontrant que les cellules souches adultes pourraient présenter un potentiel plus grand que prévu, ont créé encore plus d'intérêt pour leurs usages thérapeutiques possibles. Il reste à réaliser beaucoup de recherches fondamentales sur les cellules souches avant d'envisager des applications cliniques.

Bien que l'avenir thérapeutique des cellules souches soit extrêmement prometteur, il subsiste de nombreux problèmes éthiques et juridiques épineux liés à l'utilisation de tissus embryonnaires et fœtaux humains à des fins de recherche. Au Canada, il n'existe pas de lignes directrices précises, à l'intention des chercheurs, des comités d'éthique pour la recherche (CER) et des organismes de financement, sur la façon dont les cellules souches pluripotentes humaines peuvent être obtenues et

utilisées. Il faudrait songer à en adopter dans les plus brefs délais pour permettre aux chercheurs canadiens de faire leur marque dans ce domaine. À l'automne 2000, IRSC a créé à cette fin le Groupe de travail spécial sur la recherche avec des cellules souches en vue de favoriser le débat sur des questions entourant ce type de recherche dans le contexte des politiques canadiennes et de la situation mondiale actuelles, et de permettre la formulation de recommandations quant à la façon d'appliquer les politiques actuelles aux recherches sur les cellules souches.

Ce document met en lumière les questions dont IRSC doit tenir compte dans l'élaboration de ses lignes directrices en matière de recherche sur les cellules souches et de sa politique de financement. Compte tenu de la nature de ce processus de consultation, nous n'avons pas inclus d'analyse approfondie des différentes questions de politique. Le Groupe de travail espère plutôt que ce document aidera à clarifier la réglementation en vigueur et servira de catalyseur pour de futures discussions en matière de politiques scientifiques.

Nous présentons les recommandations préliminaires suivantes en vue d'alimenter le débat, sachant que toutes lignes directrices éventuellement adoptées par IRSC seraient soumises à un examen et à une révision périodiques.

1. Les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines et d'autres cellules ou lignées cellulaires humaines de nature pluripotente devraient pouvoir être financées par IRSC, sous réserve d'une évaluation éthique complète et de l'application des dispositions pertinentes de l'*Énoncé de politique des trois Conseils*[1] et des législations en vigueur.

2. Le prélèvement de cellules germinales humaines ou d'autres cellules ou lignées cellulaires humaines de nature pluripotente sur des tissus fœtaux humains devrait pouvoir être financé par IRSC, sous réserve d'une évaluation éthique complète et de l'application des dispositions pertinentes de l'*Énoncé de politique des trois Conseils*[2] et des législations en vigueur.

3. Les recherches visant le prélèvement de cellules souches embryonnaires humaines et d'autres cellules ou lignées cellulaires humaines de nature pluripotente sur des embryons humains

subsistant après des traitements de l'infertilité devraient pouvoir être financées par IRSC, sous réserve d'une évaluation éthique complète et de l'application des dispositions pertinentes de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* et des législations en vigueur. Il ne faudrait pas subventionner la création d'embryons humains par fécondation *in vitro* en vue d'obtenir des lignées de cellules souches.

4. Il faudrait imposer un moratoire sur le financement, par IRSC, des activités suivantes :

i) la création d'embryons par transfert de noyaux de cellules somatiques dans des ovocytes, en vue d'obtenir des lignées de cellules souches;

ii) les recherches dans le cadre desquelles des cellules souches pluripotentes sont utilisées pour créer des embryons humains ou contribuer à la création d'embryons humains;

iii) les recherches dans le cadre desquelles des cellules souches pluripotentes humaines sont combinées à un embryon animal;

iv) les recherches dans le cadre desquelles des cellules souches pluripotentes animales sont combinées à un embryon humain.

5. Il faudrait créer un Comité d'évaluation national pour assurer une évaluation éthique de toutes les recherches à financement public ou privé sur les embryons, tissus fœtaux ainsi que cellules souches embryonnaires (ES) et cellules germinales embryonnaires (EG) d'origine humaine. Une évaluation éthique complète devrait inclure une évaluation effectuée par le comité local d'éthique pour la recherche et une évaluation effectuée par l'organisme de surveillance national.

6. Il faudrait réviser l'*Énoncé de politique des trois Conseils* pour tenir compte des nouveaux domaines de la recherche sur les embryons, les tissus fœtaux ainsi que les cellules ES et EG d'origine humaine.

7. IRSC devrait participer activement à toute discussion sur une réglementation fédérale visant la recherche sur les embryons, les tissus fœtaux ainsi que les cellules ES et EG d'origine humaine.

CONTEXTE

Biologie des cellules souches

Les cellules souches ont une propriété unique qui les distingue de tous les autres types de cellules provenant de tissus de mammifères, soit la capacité de se diviser tout en préservant leur identité de cellules souches (« autorenouvellement »). De plus, en réaction à certains stimuli, elles peuvent se différencier pour former des cellules plus spécialisées.

Chez les mammifères, on trouve des cellules souches aux différents stades du développement dans une grande diversité de tissus; elles représentent diverses populations ayant un grand éventail de caractéristiques biologiques. Les cellules les plus « potentes » sont présentes aux stades très précoces du développement, peu après la rencontre entre l'ovule et le spermatozoïde. Elles sont qualifiées de « totipotentes » (capables de former un nouveau fœtus et les membranes qui l'entourent) ou « pluripotentes » (capables de former de multiples tissus mais non un organisme complet). À l'autre extrémité du spectre, les cellules souches entrent dans la composition d'organismes adultes, où on les trouve dans des tissus tels que les nerfs, la peau et les muscles. Ces cellules d'organismes adultes semblent dotées d'un potentiel de différenciation beaucoup plus restreint que les cellules souches pluripotentes des stades précoces du développement. Toutefois, on a récemment découvert que des cellules souches adultes présentaient une plasticité étonnante - par exemple, les cellules souches de la moelle épinière peuvent engendrer non seulement des cellules sanguines, mais également des cellules musculaires ou hépatiques et des cellules du type neurone. Les cellules souches neurales peuvent engendrer des cellules sanguines et d'autres types de cellules.

Les scientifiques travaillent avec des cellules souches pluripotentes provenant d'embryons de souris depuis plus de 20 ans. Leurs études ont fourni énormément d'information sur le développement des mammifères et permis de mieux comprendre le rôle de gènes

particuliers grâce à la création de souris dans lesquelles ces gènes ont été altérés. Une percée scientifique majeure a été réalisée en 1998 lorsque des laboratoires des États-Unis ont réussi à obtenir des cellules souches apparemment pluripotentes à partir de tissus embryonnaires et fœtaux humains. Cette réalisation a ouvert la voie à l'étude du développement humain et à l'identification des facteurs qui déterminent la spécialisation des cellules. Elle a également ouvert la voie à la mise au point de meilleures façons d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans un modèle humain plutôt que dans un modèle animal. Mieux encore sans doute, elle a ouvert la voie à d'éventuelles thérapies cellulaires qui pourraient consister à cultiver des cellules souches *in vitro* et à les utiliser pour réparer des tissus qui ont dégénéré ou ont été détruits. Les cellules souches pluripotentes stimulées pour produire une myriade de types de cellules spécialisées pourraient, en théorie, être utilisées pour remplacer des tissus détruits par le diabète, les cardiopathies, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la dégénérescence rétinienne, la dystrophie musculaire, les lésions de la moelle épinière, etc., sans avoir à recourir à la transplantation d'organe. La cytothérapie ou thérapie cellulaire pourrait révolutionner le traitement d'une multitude de lésions et de maladies dégénératives.

Pour que cette promesse se réalise, nous devons acquérir une meilleure connaissance des signaux biologiques qui ordonnent la différenciation et trouver des méthodes permettant de cultiver de grandes quantités de cellules d'un type donné. Il faudra un certain temps pour y arriver et nous devrons utiliser une grande diversité de types de cellules souches, dont des cellules ES et EG pluripotentes, qui offrent le potentiel thérapeutique le plus prometteur en raison de leur capacité de proliférer à l'infini et de se différencier en n'importe quel tissu ou presque.

Questions relatives à l'obtention et à l'utilisation de cellules souches pluripotentes

Pour se former une opinion sur l'acceptabilité des recherches comportant l'obtention et l'utilisation de cellules souches pluripotentes provenant de sources embryonnaires ou fœtales humaines, il est bon de tenir compte d'un certain nombre de facteurs d'ordre clinique (le potentiel thérapeutique), scientifique (l'avancement des connaissances et les technologies associées aux cellules souches), économique (les produits et les brevets issus de la biolotechnologie), politique (quelle sera la position du Canada par rapport aux autres pays?), social (l'impact de la recherche et des technologies connexes sur la société, le rôle de la science et des chercheurs, les interventions du public) et éthique (les principes et les valeurs issus de croyances et concepts divergents quant à la nature humaine et à l'identité individuelle). Dans les recherches mettant en cause l'obtention et l'utilisation de cellules souches pluripotentes, ce sont les questions éthiques qui suscitent le plus de controverse.

Les questions éthiques

En principe, la recherche sur les cellules souches humaines est-elle éthiquement acceptable?

Le problème éthique le plus épineux dans le contexte de la recherche sur les cellules souches semble être lié à l'obtention de cellules souches à partir de cellules embryonnaires ou germinales. Ces cellules proviennent :

- d'embryons créés par fécondation *in vitro* et dont on n'a plus besoin pour le traitement de l'infertilité;
- d'embryons créés à partir de gamètes, expressément à des fins de recherche;
- de tissus fœtaux prélevés après un avortement thérapeutique;
- d'embryons créés par le transfert de noyaux de cellules somatiques (transfert d'un noyau provenant d'une cellule somatique dans un ovule énucléé).

Toutes ces sources d'approvisionnement sont litigieuses, et les opinions de la population, résultant de divers préceptes éthiques, moraux et religieux, sont partagées. Par rapport à toute la question de l'utilisation d'embryons humains comme source de cellules souches, il y a ceux qui croient que l'embryon humain est un être à part entière dès l'instant de sa conception, jouissant d'un plein statut moral et d'un droit inaliénable à la vie. De ce point de vue, il est moralement inacceptable d'utiliser des embryons humains à des fins de recherche. D'autres considèrent qu'un embryon humain aux stades précoces de son développement n'est qu'une agglomération de cellules ayant un statut moral égal à celui de toutes les autres cellules de l'organisme. Une position mitoyenne reconnaît à l'embryon humain un statut moral particulier en raison de sa capacité de produire un être humain. De ce point de vue, l'embryon humain n'a pas le même statut moral qu'une personne et il ne jouit pas d'un droit absolu à la vie. Il a le droit d'être protégé, mais ce droit n'est pas absolu et il est possible d'y déroger, en invoquant par exemple la possibilité d'un bienfait majeur pour d'autres êtres humains et pour la société en général. Ce point de vue coïncide avec l'« approche proportionnelle » dont il est question dans l'*Énoncé de politique des trois Conseils*[1] : *Éthique de la recherche avec des êtres humains* et selon laquelle les interventions sont autorisées en fonction du stade de croissance de l'embryon. Cette approche constitue le fondement de la recommandation selon laquelle la recherche devrait être autorisée pendant une période maximale de 14 jours après la formation du zygote.

Si la recherche sur les cellules souches pluripotentes humaines est, en principe, éthiquement acceptable, quand est-elle, en pratique, éthiquement acceptable?

Si on admet les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, on doit absolument les mener de façon responsable et éthique, en étant imputable de ses actions. Il importe d'accorder une attention toute particulière à la source des embryons utilisés dans la recherche, aux conditions du choix éclairé (p. ex. la pleine divulgation, l'absence de coercition et d'exploitation), au respect de la vie privée et à la confidentialité, ainsi qu'aux intérêts mercantiles en jeu. Ces questions sont abordées de manière générale dans l'*Énoncé*

de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains.

Ce document a toutefois été rédigé avant que l'on ait réussi à obtenir les premières cellules souches embryonnaires humaines et il ne fournit pas de directives précises sur les recherches mettant en cause des cellules ES et EG humaines. Nous n'avons pas abordé ces questions dans le présent document. Nous souhaitons plutôt, avant de formuler des recommandations à l'intention d'IRSC, recueillir des commentaires des chercheurs et du public qui nous aideront à définir les questions qui se posent par rapport à la recherche sur les cellules souches ainsi qu'à formuler des réponses.

La situation réglementaire au Canada

Les chercheurs, les CER et les organismes de financement ne savent pas à l'heure actuelle si les recherches comportant l'obtention et l'utilisation de cellules ES et EG humaines sont admissibles à des subventions fédérales et, si oui, dans quelles conditions. Cette incertitude tient au fait que, même s'il existe de nombreux documents sur les techniques de reproduction et de génétique, aucune directive claire n'a été formulée au sujet de la recherche sur les cellules souches. Un survol des documents concernant la recherche sur des êtres humains aidera à illustrer ce point.

Des lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains ont initialement été publiées en 1978 par le Conseil de recherches médicales et elles ont été mises à jour en 1987 en réponse à l'émergence de problèmes éthiques. Le Conseil de recherches médicales exige depuis 1970 que des comités d'évaluation éthique soient créés pour les recherches portant sur des êtres humains et, depuis 1987, les différents établissements sont tenus de se doter de comités permanents connus sous le nom de comités d'éthique pour la recherche (CER). En 1989, le Conseil de recherches médicales et le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada ont créé le Conseil national de la bioéthique en recherche chez les sujets humains (maintenant connu sous le nom de Conseil national d'éthique en recherche chez l'humain ou CNERH), à la demande

du CRM et avec l'appui financier du CRM et de Santé Canada, en vue d'assurer un soutien aux CER (aujourd'hui, le CNERH est également parrainé par le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada). En 1994, notant que les distinctions entre les différentes disciplines de recherche s'estompaient, les trois conseils fédéraux chargés du financement de la recherche ont créé un groupe de travail qu'ils ont chargé d'élaborer un ensemble intégré de lignes directrices éthiques pour la recherche chez l'homme. Quatre ans plus tard, l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains* a été rendu public. Cet énoncé de politique fournit des directives générales sur les types d'expériences qui peuvent être faites avec du matériel embryonnaire humain[2]. La recherche sur des embryons qui ne sont plus utiles à des fins de procréation peut être éthiquement acceptable à certaines conditions, et la recherche faisant appel à des tissus fœtaux ouvre droit à des subventions fédérales dans la mesure où l'on a obtenu un consentement libre et éclairé et où aucun don dirigé n'a été effectué. Cependant, la création d'embryons humains devant servir expressément à la recherche, l'ectogénèse (développement de l'embryon à l'extérieur de l'utérus), le clonage d'êtres humains par transfert de noyaux de cellules somatiques, la création d'hybrides animaux-humains et le transfert d'embryons entre des êtres humains et d'autres espèces sont inacceptables selon l'*Énoncé de politique des trois Conseils*.

En 1989, on a créé la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, en vue d'examiner les répercussions sociales, médicales, juridiques, éthiques et économiques des nouvelles techniques de reproduction et de génétique, ainsi que les conséquences pour la recherche. Dans son rapport de 1993, la Commission conclut que « l'utilisation des zygotes humains en recherche peut être considérée comme acceptable lorsque cette recherche vise à promouvoir la connaissance de la santé humaine et de la maladie et à élaborer des traitements », dans la mesure où des lignes directrices strictes sont appliquées. Les auteurs du rapport recommandaient de contrôler l'usage des techniques de reproduction en adoptant une loi fédérale, en mettant sur pied un système de réglementation des techniques

acceptables, et en assurant une surveillance et une prise en charge continues des nouvelles techniques au fur et à mesure de leur apparition.

La première mesure que le gouvernement fédéral a prise en vue de réglementer les techniques de reproduction et de génétique a été d'adopter, en 1995, un moratoire volontaire provisoire visant un certain nombre de techniques clairement identifiées comme étant contraires aux intérêts supérieurs de l'individu et de la société canadienne. Ce moratoire interdit les activités suivantes se rapportant aux embryons humains : la sélection du sexe à des fins non médicales, l'achat et la vente d'ovules, de sperme et d'embryons, l'altération génétique d'une lignée germinale, l'ectogénèse (le maintien d'un embryon dans un utérus artificiel), le clonage d'embryons humains, la création d'hybrides animaux-humains, le prélèvement de sperme ou d'ovules sur des cadavres ou des fœtus à des fins de fécondation et d'implantation ou à des fins de recherche comportant la maturation de spermatozoïdes ou d'ovules à l'extérieur du corps humain, ainsi que les accords de maternité de substitution.

L'étape suivante a consisté à déposer devant le Parlement, en 1996, le projet de loi C-47 (*Loi sur les techniques de reproduction humaine et de manipulation génétique*) qui interdisait certaines pratiques. Se fondant sur les recommandations de la Commission royale et sur la consultation d'experts du domaine, Santé Canada a inclus ce qui suit dans la liste des pratiques interdites : l'utilisation de sperme, d'ovules ou d'embryons humains dans le cadre de techniques de procréation humaine assistée ou de recherches médicales sans le consentement éclairé des donneurs, la recherche sur des embryons humains au-delà des 14 jours suivant la conception, la création d'embryons destinés uniquement à la recherche, et le fait d'offrir de donner ou de payer des services interdits. Le projet de loi n'a pas été adopté en raison de l'annonce d'élections en 1997. On continue de débattre de l'approche législative qui pourrait être retenue pour réglementer les techniques de reproduction et de génétique, et l'on s'attend à ce que le Gouvernement du Canada mette en place un cadre législatif qui engloberait certaines activités interdites jugées inacceptables par les Canadiens, tout en permettant l'utilisation de techniques qui sont

jugées acceptables, mais nécessitent une réglementation. Il serait possible de créer un organisme de réglementation qui serait chargé d'élaborer des normes relatives à l'utilisation de matériel de reproduction dans le cadre de la recherche et de la pratique clinique, de délivrer des licences et de contrôler la conformité, ainsi que de surveiller les nouvelles techniques qui voient le jour.

Santé Canada travaille à l'élaboration d'une politique dans le domaine général des techniques de reproduction depuis la fin des années 1980. Il a largement consulté les groupes représentant les intéressés, les provinces et les territoires (en raison du recoupement des compétences sur certains aspects des soins de santé) ainsi que les chercheurs et les experts du domaine médico-légal. Dans le cadre de ce processus d'élaboration d'une politique, bien des questions éthiques et certaines techniques liées à la recherche sur les cellules souches pluripotentes humaines ont été l'objet de discussions. Cependant, les documents publiés ont tous paru avant l'obtention, en 1998, de lignées de cellules souches humaines, et il reste à examiner à fond l'application que ceux-ci peuvent avoir dans le contexte de la recherche sur les cellules souches humaines.

À l'heure actuelle, il n'existe aucune directive précise à l'intention des chercheurs, des comités d'éthique pour la recherche et des organismes de financement en ce qui a trait à la façon dont les cellules souches pluripotentes peuvent être obtenues et utilisées. Les seules balises qui existent sont *L'Énoncé de politique des trois Conseils*, le moratoire de 1995, un document publié par Santé Canada en 1996 et intitulé *Les nouvelles techniques de reproduction et de génétique : fixer des limites et protéger la santé*, ainsi que le projet de loi C-47, qui n'a jamais été adopté. Aucun de ces documents ne traite expressément des questions relatives aux cellules souches pluripotentes humaines. Il faudrait donc établir dans les plus brefs délais des lignes directrices claires concernant la recherche sur les cellules souches, en prévoyant des mécanismes qui permettent de s'adapter à l'évolution rapide de la recherche et aux fluctuations de l'opinion publique, et d'assurer une surveillance éthique et scientifique compétente et efficace. Ainsi, les chercheurs canadiens spécialistes des cellules souches pourraient demeurer à l'avant-garde de leur discipline, tout en menant leurs recherches conformément à des normes éthiques reconnues.

La situation réglementaire dans le monde

La somme de travail accomplie jusqu'à maintenant dans le monde en vue d'établir un cadre éthique qui régirait la recherche sur les cellules souches est considérable. Des groupes d'experts ont étudié les questions en jeu, mené de vastes consultations et produit des législations, des cadres réglementaires et des lignes directrices dans des pays tels que les États-Unis, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et le Japon.

États-Unis

Aux États-Unis, le National Bioethics Advisory Committee (NBAC) a publié un rapport en septembre 1999 (*Ethical Issues in Human Stem Cell Research*). Voici les principales recommandations de ce rapport :

i. Les recherches comportant l'obtention et l'utilisation de cellules ES humaines provenant d'embryons déclarés surnuméraires après des traitements de l'infertilité devraient être admissibles à des subventions fédérales. Le NBAC est conscient du conflit qui existe entre cette recommandation et l'interdiction imposée par le Congrès en 1995 dans le projet de loi affectant des crédits au Department of Health and Human Services, dont les NIH font partie. L'interdiction empêche l'attribution de fonds fédéraux à des recherches entraînant la destruction d'embryons humains. Toutefois, le NBAC a estimé qu'elle venait en conflit avec les objectifs éthiques de la médecine, soit guérir, prévenir et mener des recherches, et qu'il importait de ne pas limiter scientifiquement les chercheurs titulaires de subventions fédérales en les obligeant à se servir de cellules ES obtenues avec des fonds privés.

ii. Les organismes fédéraux ne devraient pas financer de recherches reposant sur l'obtention ou l'utilisation de cellules ES humaines issues d'embryons créés expressément pour la recherche, soit par fécondation *in vitro* ou par transfert de noyaux de cellules somatiques dans des ovocytes énucléés.

Après avoir pris en considération le rapport du NBAC et procédé à d'importantes consultations publiques, les National Institutes of Health (NIH) ont, en août 2000, émis des lignes directrices concernant le financement de travaux faisant appel à des cellules souches pluri-

potentes humaines. Si elles sont instaurées, ces lignes directrices permettront aux scientifiques touchant des subventions des NIH d'utiliser des cellules souches embryonnaires ou fœtales déjà recueillies, après un examen éthique attentif, et elles mèneront à la création d'un organisme de surveillance national. L'utilisation de fonds des NIH pour des recherches sur les embryons humains (dont ceux obtenus par transfert de noyau) serait toutefois interdite. Ainsi, il ne serait pas permis de se servir de subventions des NIH pour obtenir de nouvelles lignées de cellules souches à partir d'embryons de stade précoce; il faudrait obtenir ces lignées auprès de chercheurs bénéficiant d'un financement privé, lesquels seraient tenus de s'assurer que les lignées ont été obtenues conformément à des conditions strictes reliées au consentement éclairé.

Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la Human Fertilisation and Embryology Authority réglemente les techniques de reproduction et de génétique depuis 1990. Elle a le pouvoir de réglementer et d'autoriser, par voie de licences, la recherche et la pratique clinique, d'élaborer des normes de pratique nationales et de surveiller la conformité par l'application de la *Human Fertilisation and Embryology Act* (HFE Act), qui définit le cadre juridique de la recherche sur les embryons. Aux termes de cette loi, il faut obtenir une licence pour créer des embryons *in vitro* ou effectuer des recherches sur les embryons. Initialement, on autorisait uniquement les recherches visant les objectifs suivants :

i. promouvoir les progrès dans le traitement de l'infertilité;

ii. développer la connaissance des causes des maladies congénitales;

iii. développer la connaissance des causes de l'avortement spontané;

iv. mettre au point des techniques de contraception plus efficaces;

v. mettre au point des méthodes permettant de détecter la présence d'anomalies géniques ou chromosomiques dans les embryons avant leur implantation.

En juin 1999, le gouvernement britannique a créé un groupe d'experts présidé par le médecin hygiéniste en chef, en réponse au rapport publié en décembre 1998 par la Human Fertilisation and Embryology

Authority et la Human Genetics Advisory Commission. Son rôle consistait à évaluer si la liste des objectifs admis pour la recherche sur les embryons humains pouvait être élargie de manière à inclure la recherche sur les cellules souches. Après avoir recueilli les commentaires du Nuffield Council on Bioethics et de la Royal Society sur les aspects éthiques, scientifiques et éventuellement thérapeutiques de la recherche sur les cellules souches, le groupe a présenté en avril 2000 un certain nombre de recommandations, toutes assujetties à l'application de la HFE Act. Il a notamment recommandé d'autoriser la recherche faisant appel à des embryons (créés soit par fécondation *in vitro* ou par transfert de noyau), afin de permettre le développement des connaissances sur les maladies et troubles humains et les façons de les traiter au niveau des cellules.

Le gouvernement a accepté les recommandations du groupe d'experts et soumis à un débat et à un vote libre, devant les deux chambres du Parlement, des modifications ajoutant de nouveaux objectifs à la liste de ceux qui étaient admis pour l'octroi de licences de recherche, soit :

i. développer la connaissance de la création et de la croissance des embryons;

ii. développer la connaissance des maladies;

iii. permettre d'appliquer ces connaissances à la mise au point de traitements pour les maladies.

Les modifications à la HFE Act ont été adoptées par la Chambre des communes le 18 décembre 2000 et par la Chambre des lords le 22 janvier 2001, et elles sont entrées en vigueur le 31 janvier 2001. La HFE Act, qui permet d'octroyer des licences pour des recherches comportant la création d'embryons humains à des fins précises, autorise désormais la création d'embryons devant servir à fournir des cellules souches. Cette loi n'interdit pas la création d'embryons par transfert de noyaux de cellules somatiques. Dans son rapport, le groupe d'experts du médecin hygiéniste en chef a recommandé que la Human Fertilisation and Embryology Authority s'assure, au moment d'examiner les demandes de licences autorisant le transfert nucléaire, que les recherches ne pourraient être effectuées autrement.

Ailleurs dans le monde, les lignes directrices et les législations accordent moins de latitude en ce qui a trait à l'obtention de cellules souches pluripotentes à partir d'embryons humains et aux recherches portant sur ces cellules.

Continent européen

Aux Pays-Bas, le gouvernement a déposé devant la chambre basse du parlement, en septembre 2000, un projet de loi sur les recherches faisant appel à des embryons humains, à la suite de recommandations formulées par son conseil de la santé. En vertu de ce projet de loi, les embryons non requis pour un traitement de l'infertilité pourraient être utilisés dans le cadre de recherches scientifiques, notamment pour la culture de cellules embryonnaires à des fins médicales, éducatives ou de recherche. Les recherches doivent être approuvées par le comité central de la recherche sur les sujets humains, elles doivent être raisonnablement susceptibles de fournir de nouvelles informations dans le domaine de la science médicale et elles doivent expressément nécessiter l'utilisation d'embryons plutôt que d'autres approches moins invasives. En dépit des recommandations du conseil de la santé, cette législation ne permettrait pas les recherches utilisant des embryons créés expressément à cette fin. Il est cependant proposé que la question soit réexaminée dans 3 à 5 ans, auquel moment l'interdiction pourrait être levée dans certains cas, si l'opinion publique y était favorable. On songe notamment au cas des recherches raisonnablement susceptibles de fournir de nouvelles informations dans les domaines de l'infertilité, des techniques de reproduction artificielle, des maladies congénitales ou de la médecine des transplantations, mais impossibles à mener sans la création expresse d'embryons.

En France, une loi adoptée en 1994 interdit toute expérimentation sur des embryons. Cependant, depuis cette date, plusieurs rapports officiels proposant une révision de la loi ont été publiés. Un rapport produit par le Parlement français en 1998 établit une distinction entre les embryons destinés à la procréation et les embryons qui ne seront jamais implantés. On y propose de permettre les expériences sur cette deuxième catégorie d'embryons jusqu'au 14e jour du développement, lorsque le but visé est d'améliorer les techniques de fécondation

in vitro (FIV) ou de cultiver des cellules souches nécessaires à la mise au point de traitements. Comme il demeure illégal de créer des embryons expressément à des fins de recherche, ces types d'expérimentations et de prélèvements ne pourraient être faits que sur des embryons surnuméraires existants. Le rapport que le Conseil d'État a produit en 1999 à la demande du gouvernement propose d'autoriser la recherche sur des embryons *in vitro*, suivant des règles strictes, à la lumière des perspectives thérapeutiques que de récentes découvertes ont laissé entrevoir pour les cellules souches. Tout dernièrement, le gouvernement français a proposé des modifications à sa loi de 1994 sur la bioéthique qui autoriseraient les recherches sur les embryons humains et faciliterait la mise au point de nouvelles thérapies à partir de travaux réalisés sur les cellules souches embryonnaires. Les chercheurs pourraient prélever des cellules souches sur des embryons laissés en trop par les interventions de fécondation *in vitro*. On autoriserait le recours à la technique du transfert de noyaux pour la mise au point d'applications thérapeutiques à partir de cellules souches embryonnaires.

En Autriche et en Allemagne, les législations sont plus restrictives. En Autriche, les dons d'ovules et d'embryons sont interdits; les cellules peuvent être examinées et traitées uniquement dans la mesure où ces interventions sont requises pour provoquer une grossesse; de plus, le nombre limité d'ovules fécondés *in vitro* fait en sorte qu'il n'y a pas d'embryons surnuméraires. En Allemagne, la réglementation protégeant les embryons est l'une des plus strictes au monde, interdisant toute recherche susceptible de porter atteinte aux embryons, la production d'embryons à toute fin autre que de provoquer une grossesse ainsi que le prélèvement de cellules totipotentes sur des embryons à des fins de recherche ou de diagnostic. Toutefois, on peut y importer, à des fins de recherche, des lignées de cellules souches embryonnaires humaines produites dans d'autres pays.

En Scandinavie, les lois sont plus souples. Le Danemark autorise la recherche sur les embryons, si l'objectif visé est d'améliorer les techniques de FIV. La Finlande permet aux organismes autorisés d'effectuer sur des embryons d'au plus 14 jours des recherches médicales visant une large gamme d'objectifs, mais elle interdit la production

d'embryons à des fins de recherche. En Suède, la recherche doit avoir pour objectif d'améliorer les traitements de l'infertilité, et les expériences visant la mise au point de méthodes de transformation génétique de l'embryon sont interdites. La création d'embryons à des fins de recherche n'est pas explicitement interdite. Le gouvernement révise actuellement ses lignes directrices concernant la recherche sur les cellules souches et le clonage.

La Belgique, la Grèce, l'Italie et le Luxembourg ne sont dotés d'aucune législation concernant la recherche sur les embryons humains. Cependant, en Belgique, les conditions d'exploitation des centres de FIV sont déterminées par un décret royal de 1999, et le gouvernement a préparé un projet de réglementation de la recherche sur les embryons qui sera étudié par le Parlement belge d'ici un an ou deux. En Italie, on a élaboré un projet de loi interdisant la production d'embryons à des fins de recherche, ainsi que toutes les recherches non thérapeutiques sur les embryons. Cependant, un récent reportage de l'agence Reuters révèle que le ministre de la Santé italien a donné son appui au rapport d'un groupe d'experts scientifiques qui favorise le clonage d'embryons humains pouvant fournir des cellules souches à des fins thérapeutiques. Toute recherche sur les embryons humains est interdite en Norvège et en Irlande.

Le Conseil de l'Europe, composé de 41 États dont les 15 États membres de l'Union européenne, a adopté la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine* à Oviedo en Espagne, en 1997. Les pays qui ont ratifié cette convention sont liés par ses dispositions, sauf s'ils sont dotés d'une législation comprenant des dispositions incompatibles, auquel cas ils peuvent ajouter une réserve leur donnant le droit de ne pas appliquer certaines dispositions. Cette convention comporte des dispositions garantissant « une protection adéquate de l'embryon » dans les États qui permettent la recherche sur les embryons et interdisant « la constitution d'embryons humains aux fins de recherche ». Elle n'a été ratifiée que par quelques pays, dont le Danemark, la Grèce et l'Espagne.

Pays du Pacifique

En Australie, le National Health and Medical Research Council (NHMRC) a publié les *Ethical Guidelines on Assisted Reproductive Technology* en 1996. Ces lignes directrices autorisent :

a) les recherches non thérapeutiques qui ne portent pas atteinte à l'embryon;

b) les recherches sur les embryons humains qui entraînent la destruction de ceux-ci, uniquement dans des circonstances exceptionnelles et avec l'approbation d'un comité d'éthique interne. Les circonstances sont exceptionnelles s'il existe une probabilité de développement important des connaissances ou d'amélioration sensible des techniques thérapeutiques.

Les lignes directrices interdisent tout transfert de noyaux de cellules somatiques destiné à produire des embryons humains; toutefois, le Health Ethics Committee du NHMRC de l'Australie recommande un débat public sur la distinction à faire entre le clonage de personnes entières et la copie de parties de cellules et de tissus humains. La législation est du ressort des États, et les ministres de la santé de l'Australie ont reconnu en juillet 2000 qu'il importe d'adopter une approche législative nationale cohérente face à la question de la recherche sur les embryons.

Le parlement japonais a adopté une loi réglementant le clonage humain, le 30 novembre 2000. Cette loi autoriserait la recherche sur les cellules souches embryonnaires, mais elle interdirait le clonage de personnes. Le sous-comité de la recherche sur les embryons humains rattaché au comité d'éthique du conseil des sciences et de la technologie a préparé un projet de lignes directrices concernant la recherche sur les cellules ES. Cette ébauche a été versée sur Internet (en japonais seulement) et il en sera tenu compte dans la préparation d'un rapport final, qui devrait être publié au printemps prochain. Toutes les recherches devront se conformer à ces lignes directrices.

Enjeux de la recherche sur les cellules souches pluripotentes

Le Groupe de travail a accordé une attention particulière à cinq grands enjeux scientifiques de la recherche sur les cellules souches et il a formulé les recommandations préliminaires suivantes. L'analyse reposait sur ce que le Groupe de travail connaît à l'heure actuelle du potentiel de la recherche sur les cellules souches dans les domaines des sciences et des soins de santé, sur les enjeux juridiques et éthiques et, en toile de fond, sur les pratiques et politiques nationales ainsi que les comparaisons internationales. Les sujets d'analyse figurant dans les sections a) à e) ci-dessous s'inscrivent dans le contexte de la recommandation suivante :

Recommandation visant une révision constante

Vu les percées qui se réalisent dans le domaine de la recherche sur les cellules souches, la modification du contexte législatif et réglementaire au Canada et ailleurs dans le monde, et l'évolution de l'opinion publique sous l'effet des progrès scientifiques et cliniques, il ne faudrait pas se contenter de lignes directrices statiques. IRSC devrait suivre constamment toute la question de la recherche sur les cellules souches en vue d'être en mesure de répondre aux besoins futurs et de s'adapter aux découvertes issues de recherches sur les animaux, d'élargir ou de restreindre la portée des recherches autorisées, s'il y a lieu, et de récrire les lignes directrices lorsqu'elles deviennent périmées.

a) IRSC devrait-il financer des recherches utilisant des lignées existantes de cellules souches embryonnaires humaines?

ANALYSE

Le Canada compte un grand nombre d'excellents chercheurs spécialistes des cellules souches qui pourraient, de par leur expertise, contribuer à l'exploration de la valeur thérapeutique possible des lignées de cellules souches pluripotentes humaines. Les lignées de

cellules souches pluripotentes actuellement disponibles sont peu nombreuses et elles ont jusqu'ici été utilisées essentiellement dans des recherches financées par le secteur privé. Si ces lignées cellulaires étaient mises à la disposition des chercheurs canadiens, elles ne s'accompagneraient d'aucune information permettant d'identifier les donneurs, de telle sorte qu'il n'y a pas à craindre de problèmes d'atteinte à la vie privée et à la confidentialité. Bien qu'il puisse subsister quelques doutes quant à la nature du consentement éclairé des donneurs de gamètes initiaux, l'utilisation de ces lignées cellulaires ne semble pas exclue.

De façon générale, les travaux faisant appel à des lignées cellulaires humaines immortalisées déjà établies ne sont pas assujettis à une évaluation éthique au Canada, à moins que les expérimentations elles-mêmes ne soulèvent des questions éthiques additionnelles qui pourraient déclencher une évaluation officielle d'un CER. Toutefois, compte tenu des scrupules que l'on se fait au sujet des cellules ES humaines et des préoccupations entourant le consentement éclairé initial au prélèvement de ces cellules, si les recherches sur ces lignées étaient autorisées, il faudrait alors soumettre **tous** les protocoles de recherche à une évaluation éthique complète. Il conviendrait d'inclure dans une telle évaluation un examen attentif des conditions du consentement éclairé ayant présidé à l'obtention de la lignée cellulaire, pour faire en sorte que ces conditions soient conformes aux lignes directrices canadiennes énoncées dans les chapitres pertinents de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* (chapitres 2, 3, 9 et 10).

Recommandation

Les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines et d'autres cellules ou lignées cellulaires humaines de nature pluripotente ne sont pas actuellement l'objet d'exclusion de financement de la part d'IRSC. Il est recommandé que ces recherches puissent être financées par IRSC, mais que tous les projets de recherche soient assujettis à une évaluation éthique complète qui accorde une attention particulière aux questions du consentement, de la vie privée

et de la confidentialité. Il conviendrait de noter tout particulièrement les chapitres pertinents de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* (chapitres 2, 3, 9 et 10) et les articles de toute législation applicable.

b) IRSC devrait-il financer des recherches visant à obtenir de nouvelles cellules germinales embryonnaires et d'autres lignées cellulaires de nature pluripotente à partir de matériel fœtal?

ANALYSE

Les recherches sur les lignées de cellules souches pluripotentes humaines existantes ne seront pas suffisantes pour permettre de comprendre et d'explorer à fond le potentiel de telles lignées. Il importera de découvrir les modes de variation des lignées cellulaires, le degré de stabilité du phénotype pluripotent et le degré de sensibilité des lignées cellulaires aux différences dans les conditions d'obtention et de conservation. Les cellules EG qui sont apparemment pluripotentes ont été obtenues à partir de matériel gonadique fœtal, mais par un seul laboratoire. De plus, les cellules souches fœtales provenant d'autres tissus, notamment du système nerveux et du système hématopoïétique, peuvent avoir une pluripotentialité et une capacité de prolifération plus grandes que les cellules souches adultes et elles devraient être étudiées plus à fond. À l'heure actuelle, IRSC finance un certain nombre de projets de recherche au Canada sur divers aspects du développement fœtal, dans le cadre desquels on utilise du matériel fœtal humain prélevé après une interruption volontaire de grossesse. Il faut reconnaître qu'il subsiste des incertitudes éthiques, sociales et juridiques (par exemple, en ce qui concerne le statut moral et juridique des tissus fœtaux et la façon d'obtenir le consentement éclairé). Ces questions et d'autres également justifient un suivi permanent. Dans l'intervalle, toutefois, les lignes directrices et règlements en vigueur permettraient – et le potentiel envisagé dans le domaine scientifique et le domaine des soins de santé justifieraient – l'obtention de lignées cellulaires pluripotentes à partir de tissus fœtaux.

L'*Énoncé de politique des trois Conseils* comporte des dispositions se rapportant à la recherche sur les tissus foetaux[3], mais celles-ci ont été rédigées avant la réalisation de bon nombre des récentes découvertes sur les cellules souches. Les projets de recherche faisant appel à des tissus fœtaux sont admissibles à un financement dans la mesure où ils se conforment aux normes scientifiques et éthiques applicables, notamment en ce qui concerne l'obtention d'un consentement libre et éclairé, sans intervention susceptible de compromettre la décision d'une femme de poursuivre ou non sa grossesse, et dans la mesure où les dons ne sont pas dirigés.

Recommandation

Les recherches visant à obtenir et à étudier des cellules germinales humaines et d'autres cellules ou lignées cellulaires humaines de nature pluripotente à partir de tissus fœtaux humains à des fins thérapeutiques futures devraient être admissibles à un financement de la part d'IRSC. Il est recommandé que tous les projets de recherche du genre soient assujettis à une évaluation éthique complète qui tienne particulièrement compte des questions du consentement ainsi que de la vie privée et de la confidentialité. Il conviendrait de noter tout particulièrement les chapitres pertinents de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* (surtout la section 9D) et les articles de toute législation applicable.

c) IRSC devrait-il être disposé à financer des recherches visant à obtenir de nouvelles cellules souches embryonnaires et d'autres lignées cellulaires de nature pluripotente à partir de blastocystes humains?

ANALYSE

Des recherches effectuées sur des rongeurs laissent supposer que les cellules souches embryonnaires prélevées sur des blastocystes plutôt que sur des gonades fœtales pourraient être une source de lignées cellulaires pluripotentes préférable, en raison de leur potentiel et de l'absence d'éventuels problèmes liés aux empreintes. Il existe des embryons surnuméraires produits par FIV qui ne serviront pas à des

fins de procréation et pourraient être utilisés pour la recherche. À l'heure actuelle, ils sont conservés à l'état congelé, éliminés ou utilisés pour des recherches dans des domaines autres que celui des cellules souches. Tout en reconnaissant qu'aux yeux d'une partie de la population, ces embryons doivent être considérés comme des personnes potentielles et être protégés contre toute atteinte, le Groupe de travail était d'avis que bien des couples seraient favorables à ce que leurs embryons surnuméraires soient utilisés pour le prélèvement de cellules souches, compte tenu des bienfaits thérapeutiques envisageables. Il est clair que les questions du consentement éclairé sont d'une importance primordiale et qu'il faut éviter de contraindre des personnes à donner des embryons à ces fins. Seuls les embryons qui ne sont plus requis à des fins de procréation devraient être utilisés. Compte tenu des préoccupations pratiques et éthiques majeures qui entourent la création d'embryons devant servir uniquement à des fins de recherche, mieux vaut s'abstenir de féconder des ovules *in vitro* dans le seul but de fournir des embryons pour la recherche sur les cellules souches, ce qui irait à l'encontre du moratoire de 1995.

Recommandation

Les recherches visant le prélèvement de cellules souches embryonnaires humaines et d'autres cellules ou lignées cellulaires humaines de nature pluripotente sur des embryons humains subsistant après des traitements de l'infertilité devraient être admissibles à un financement de la part d'IRSC. Il est recommandé que tous les projets de recherche du genre soient assujettis à une évaluation éthique complète qui tienne particulièrement compte des questions du consentement ainsi que de la vie privée et de la confidentialité. Il conviendrait de noter tout particulièrement les chapitres pertinents de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* (surtout le chapitre 9) ainsi que les articles de toute législation applicable. Pour l'instant, aucun argument convaincant n'a été avancé en faveur de la création d'embryons humains par fécondation *in vitro* en vue du prélèvement de telles lignées de cellules souches.

d) IRSC devrait-il financer les recherches mettant en cause le transfert de noyaux de cellules somatiques?

ANALYSE

L'un des problèmes pratiques associés à l'éventuelle utilisation de cellules souches pour des traitements de remplacement dans le cas de maladies dégénératives est celui du rejet des cellules « étrangères » par le système immunitaire. Idéalement, les gènes des cellules souches devraient être identiques à ceux du receveur, pour prévenir tout rejet. Une façon de le garantir serait de prendre le noyau d'une cellule du receveur, de le transférer dans un ovocyte donné énucléé et de permettre au noyau ainsi introduit d'ordonner le développement de l'ovule. Il s'agit de la technique de transfert de noyaux de cellules somatiques ou technique de clonage. Le prélèvement de cellules ES sur des blastocystes créés par transfert nucléaire devrait en théorie permettre la production de cellules génétiquement identiques à celles du receveur, à des fins thérapeutiques. Les embryons obtenus par transfert de noyaux de cellules somatiques pourraient également être implantés dans l'utérus dans le but de produire un enfant génétiquement identique au donneur du noyau. Cette technique a été appliquée avec succès chez un certain nombre d'espèces animales, mais elle est presque universellement condamnée chez l'homme.

Il y a énormément de questions à considérer sur le plan de la technique et de la sécurité dans le développement et l'application thérapeutique de la technique du transfert nucléaire chez l'homme. Le transfert de noyaux de cellules somatiques est très peu efficient, même chez les mammifères non humains, et il n'est pas certain que les embryons et les lignées cellulaires obtenus de cette manière puissent se développer normalement. Pour l'heure, il demeure préférable d'examiner chez des espèces non humaines la façon dont le transfert nucléaire reprogramme l'ADN nucléaire et la façon dont cette information pourrait être appliquée dans la recherche sur les cellules souches. En outre, il faudra explorer bon nombre de questions fondamentales liées au potentiel thérapeutique des cellules ES humaines avant de songer à quelque application directe de la

technique du transfert nucléaire. L'imposition à ce stade-ci d'un moratoire sur le financement par IRSC de recherches sur le transfert de noyaux de cellules somatiques chez l'homme serait conforme aux politiques envisagées par la plupart des autres pays – sauf le Royaume-Uni, les Pays-Bas et peut-être la France à l'heure qu'il est (voir ci-haut) – qui ont laissé la porte ouverte à ce type de recherche dans les cas où il n'existe aucune alternative raisonnable.

Recommandation

Il faudrait imposer un moratoire sur le financement, par IRSC, de recherches mettant en cause le transfert de noyaux de cellules somatiques dans des ovocytes humains en vue de développer des lignées de cellules souches. L'interdiction applicable aux recherches mettant en cause le transfert de noyaux de cellules somatiques dans des ovocytes humains en vue de créer des êtres humains complets, telle qu'énoncée dans le moratoire de 1995, devrait demeurer en vigueur.

e) Quelles conditions faudrait-il appliquer aux expérimentations sur des lignées cellulaires de nature pluripotente prélevées?

ANALYSE

Même s'il convient d'appuyer l'étude du développement, de la différenciation et des applications thérapeutiques des cellules souches pluripotentes humaines, certains types d'expériences dans le cadre desquels des lignées cellulaires gardées en culture sont réintroduites dans un environnement embryonnaire en vue de créer des embryons à composantes génétiquement différentes (mosaïques de cellules provenant de l'embryon hôte et de la lignée cellulaire du donneur) causent des problèmes éthiques. On propose d'imposer un moratoire sur le financement, par IRSC, des types suivants d'expériences; nous reconnaissons toutefois qu'il faut pousser plus loin les discussions et les définitions se rapportant à ce sujet.

Recommandation

Il faudrait imposer un moratoire sur le financement, par IRSC, des activités suivantes :

- les recherches dans le cadre desquelles des cellules souches pluripotentes humaines sont utilisées pour créer ou contribuer à créer des embryons humains;
- les recherches dans le cadre desquelles des cellules souches pluripotentes humaines sont combinées à un embryon animal;
- les recherches dans le cadre desquelles des cellules souches pluripotentes animales sont combinées à un embryon humain.

ANALYSE DU PROCESSUS D'ÉVALUATION ÉTHIQUE

À l'heure actuelle, l'évaluation éthique du genre de recherche dont on parle ici se ferait au niveau des comités locaux d'éthique pour la recherche (CER locaux), par le biais du processus usuel d'approbation et de rapports fondé sur les lignes directrices de l'*Énoncé de politique des trois Conseils*. Cependant, on pourrait affronter certains problèmes dans le domaine particulièrement délicat de la recherche sur les cellules ES et EG humaines. Premièrement, l'*Énoncé de politique des trois Conseils* ne traite pas expressément de questions concernant la recherche sur les cellules ES et EG. Deuxièmement, la qualité des évaluations locales ne pourrait être uniforme dans tout le pays, et il y aurait assurément des différences au niveau de la capacité et de l'expertise des différents centres. Troisièmement, on ne saurait assurer la reddition de comptes au public et la protection des scientifiques.

Les CER locaux ont besoin de directives dans l'immédiat pour répondre aux demandes de financement se rapportant à des projets de recherche sur les cellules souches, et le comité d'évaluation national qui est proposé (voir ci-après) aura également besoin de normes nationales. Notre rapport final suggérera des façons de traiter des

questions relatives au consentement, à la divulgation, à la vie privée et à la confidentialité, ainsi qu'au remboursement des frais, mais ces questions nécessitent de toute urgence un débat plus approfondi, non seulement en ce qui concerne la recherche sur les cellules souches, mais aussi en ce qui concerne d'autres nouvelles sphères de recherche. Nous sommes d'avis qu'IRSC devrait engager immédiatement un tel débat.

Pour éviter les disparités régionales et bien rendre compte à la population canadienne, il faudrait instituer au palier national un processus d'évaluation et de surveillance qui viendrait compléter l'évaluation éthique effectuée par les CER locaux. L'organisme de surveillance défendrait la position nationale dans ce processus d'évaluation éthique des recherches mettant en cause des embryons et cellules souches humains, alors que les comités d'évaluation locaux veilleraient à ce que les projets de recherche respectent les valeurs communautaires. L'organisme de surveillance devrait avoir accès à tous les types requis d'expertise, ne pas être compromis par des conflits d'intérêts, être intègre et être en mesure de rendre des comptes à la population canadienne. Au départ, cet organisme pourrait être rattaché à IRSC, mais à plus long terme, il faudrait confier cette tâche à un organisme autonome. En maintenant la transparence du processus de création de cet organisme, on assurerait sa crédibilité. Le Groupe de travail souhaite que cette évaluation éthique puisse s'appliquer non seulement aux recherches financées par le gouvernement fédéral, mais également aux recherches effectuées avec des fonds privés (bien qu'il soit conscient du fait que le cadre réglementaire actuel limite la compétence d'IRSC dans ce contexte). Les chercheurs titulaires de subventions du secteur privé devraient être encouragés à soumettre leurs protocoles de recherche à l'approbation de l'organisme de surveillance national. Cette approbation pourrait devenir la norme acceptée pour toutes les recherches faisant appel à des embryons.

Il convient de noter que, selon les *Lignes directrices pour la recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains* publiées en 1990 par le Conseil de recherches médicales, il pourrait être difficile d'obtenir au palier local de bonnes évaluations de questions scientifiques et éthiques complexes. Ce rapport propose également un processus d'évaluation à deux paliers dans le cadre duquel un comité d'évaluation national assurerait une expertise scientifique et éthique et garantirait l'uniformité des évaluations dans tout le pays.

Un certain nombre de pays se sont déjà dotés ou entendent se doter d'un comité d'évaluation national des techniques de reproduction en général. Au Royaume-Uni, les recherches peuvent se faire uniquement sous le régime de la *Human Fertilisation and Embryology Act*, avec l'octroi d'une licence par la Human Fertilisation and Embryology Authority. Cet organisme doit être convaincu que le projet de recherche est à la fois nécessaire et souhaitable. Dans son rapport d'août 2000, le médecin hygiéniste en chef recommandait que l'on fasse en outre assurer un suivi continu des projets de recherche par un organisme approprié qui déterminerait si les résultats escomptés sont effectivement obtenus et relèverait les problèmes imprévus. Le projet de loi sur les embryons déposé devant le parlement des Pays-Bas imposerait l'approbation des projets de recherche par le comité central de la recherche sur les sujets humains, créé en décembre 1999. Les lignes directrices proposées par les NIH aux États-Unis créeraient un Human Pluripotent Stem Cell Review Group (HPSCRG) qui serait chargé de déterminer si les projets faisant appel à l'utilisation de cellules souches pluripotentes humaines sont conformes aux lignes directrices.

Les CER locaux et l'organisme de surveillance national auront besoin de directives sur les méthodes à suivre pour fournir le matériel source nécessaire aux recherches sur les cellules ES et EG pluripotentes. Ces directives pourraient être intégrées dans une version révisée de l'Énoncé des trois Conseils, rédigée de manière à tenir compte des récentes découvertes dans le domaine des cellules souches et d'autres domaines émergents de la biologie humaine. Bien que le Groupe de travail ait pour mandat de conseiller IRSC, il conviendrait d'adopter une politique commune aux trois organismes fédéraux de financement.

Santé Canada entend élaborer un cadre de réglementation sur les techniques de procréation assistée qui englobera la réglementation de la recherche sur les cellules souches. Les méthodes d'approvisionnement en matériel source et les types d'expériences autorisés seront assujettis à la réglementation et peut-être à l'octroi de licences. Le Groupe de travail est d'avis qu'IRSC, en tant qu'organisme de financement ayant le plus d'expertise en matière de recherche sur les embryons, les tissus fœtaux et les cellules souches pluripotentes, devrait participer activement aux discussions concernant l'établissement d'une réglementation fédérale.

Recommandations

- Il faudrait créer un Comité d'évaluation national pour assurer en plus des évaluations des CER locaux, une évaluation éthique de toutes les recherches sur les embryons, les tissus fœtaux et les cellules ES et EG humains financées par les secteurs public et privé. Les évaluations éthiques complètes devraient comporter une évaluation des CER locaux et une évaluation du comité d'évaluation national.
- Il faudrait réviser l'*Énoncé de politique des trois Conseils*, et en particulier les chapitres 9 et 10, pour tenir compte des nouveaux domaines de la recherche sur les embryons, les cellules ES et EG et les tissus fœtaux d'origine humaine.
- IRSC devrait participer activement à toute discussion sur une réglementation fédérale qui viserait la recherche sur les embryons, les cellules ES et EG et les tissus fœtaux humains.

NOTES

[1] *L'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains* a été publié en août 1998 par les trois organismes fédéraux chargés du financement de la recherche : le Conseil de recherches médicales du Canada, le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada et le Conseil de recherches en sciences humaines du Canada. Son but est de promouvoir

l'application des normes éthiques les plus strictes dans les recherches sur les êtres humains, et les chercheurs et organismes qui demandent des subventions (ou le renouvellement de subventions) doivent attester qu'ils se conforment à cette politique.

[2] La position de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* sur la recherche mettant en cause des embryons humains se décrit ainsi :

Règle 9.4 : Du point de vue éthique, il est inacceptable de créer des embryons humains uniquement à des fins de recherche. Cependant la recherche avec des embryons peut être acceptable sur le plan éthique lorsque des embryons humains créés à des fins de reproduction ne seront par la suite plus utilisés à cette fin, à condition toutefois que toutes les conditions suivantes soient respectées :

a) les ovules et les spermatozoïdes dont les embryons sont issus ont été obtenus conformément aux règles 9.1 et 9.2*,

b) la recherche n'entraîne aucune modification génétique des gamètes ou des embryons,

c) les embryons ayant fait l'objet de manipulations non directement reliées à leur croissance normale ne seront pas implantés dans un but de grossesse,

d) la recherche avec des embryons humains ne sera menée que pendant les 14 jours suivant leur création par combinaison de gamètes.

Règle 9.5 : Du point de vue éthique, est inacceptable toute recherche entraînant l'ectogénèse, le clonage d'êtres humains par quelque moyen que ce soit, y compris par transfert de noyaux de cellules somatiques, par formation d'espèces hybrides animales/humaines ou par transfert d'embryons entre des humains et d'autres espèces.

* **Règle 9.1 :** Les chercheurs obtiendront le consentement libre et éclairé des personnes acceptant de fournir des gamètes à des fins de recherche.

Règle 9.2 : Du point de vue éthique, il est inacceptable d'utiliser à des fins de recherche du sperme ou des ovules obtenus à la suite de transactions commerciales, y compris d'échanges de services.

[3] Les règles de l'*Énoncé de politique des trois Conseils* sur la recherche faisant appel à des tissus fœtaux sont formulées ainsi :

Le respect de la dignité de la femme devrait inspirer toute recherche entraînant l'utilisation de tissus fœtaux. En conséquence, les chercheurs devraient obtenir le consentement libre et éclairé de la mère autorisant l'utilisation des tissus de son fœtus. Ce respect a pour corollaire qu'il est inacceptable de pratiquer des interventions de recherche susceptibles de compromettre la décision de la femme de poursuivre ou d'interrompre sa grossesse. Répondant à une question sur la transplantation chez des sujets de tissus obtenus à la suite d'avortements sélectifs, le ministre de la Santé d'alors avait indiqué qu'il n'approuverait pas que le gouvernement fédéral finance de telles pratiques. Pour sa part, la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction recommande que la recherche entraînant l'utilisation de tissus fœtaux (y compris la recherche reliée à des transplantations chez des êtres humains) puisse être financée par le Conseil de recherches médicales du Canada et par d'autres organismes publics à condition que celle-ci respecte des normes éthiques et scientifiques de recherche et que les tissus soient obtenus conformément à ses propres recommandations, qui comprennent la mise en place d'une structure de réglementation et d'agrément bien définie.

Dans de tels domaines, les règles absolues sont rares car la réflexion éthique et les valeurs sociales continuent d'évoluer rapidement. En conséquence, il convient de respecter l'autonomie des femmes consentant à ce que les tissus de leur fœtus soient utilisés; en revanche, celles-ci ne peuvent pas, pour des raisons éthiques, exiger que ces tissus profitent à certaines personnes précises (par exemple, un proche participant à une recherche sur la maladie de Parkinson). Cette interdiction se fonde sur la crainte que les fœtus soient uniquement vus comme des sources de tissus et non comme des êtres humains en devenir, ayant droit au respect.

Le Groupe de travail spécial concernant la recherche sur les cellules souches

Présidente : Dr Janet Rossant, *co-directeur du Programme du développement et la santé fœtale au Samuel Lunenfeld Research Institute, Hôpital Mount Sinai, Toronto.*

MEMBRES :

Prof Françoise Baylis
Office of Bioethics Ed. & Research, Université Dalhousie, Halifax

Timothy Caulfield
Directeur de la recherche, Health and Law Institute, Université de l'Alberta

Dr Roger Gosden
Département d'obstrético-gynécologie, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Dr Keith Humphries
Principal scientifique, Laboratoire Terry Fox, British Columbia Cancer Agency, Colombie-Britannique

Dr Gregory Korbutt
Surgical-Medical Research Institute, Université d'Alberta, Edmonton

Dr Anne McLaren
The Wellcome/CRC Inst. Of Cancer and Dev. Biology, Université de Cambridge, R.-U.

Prof. Marcel J. Mélançon
Université du Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, Québec

Dr Samuel Weiss
Centres des sciences de la santé, Faculté de médecine, Université de Calgary, Calgary

Dr Barbara Beckett
Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa

OBSERVATEURS :

Phyllis Colvin
Santé Canada, Ottawa

Rhonda Ferderber
Santé Canada, Ottawa

Recherche sur les cellules souches humaines : La santé dans un cadre éthique

Document de travail

GLOSSAIRE

Blastocyste : Stade très précoce du développement chez les mammifères (environ une semaine après la fécondation, environ 100 cellules au total). Un blastocyste est constitué d'une masse interne de cellules (qui se développe en un embryon et sur laquelle on peut prélever des cellules souches embryonnaires), couverte d'une mince couche de cellules appelée trophoblaste (qui est à l'origine du placenta).

Cellule germinale embryonnaire (EG) : Cellule souche pluripotente provenant de gonades foetales.

Cellule somatique : Toute cellule de l'organisme, autre que les gamètes.

Cellule souche : Toute cellule capable de renouveler des tissus; cette cellule a la propriété de se reproduire par elle-même (autorenouvellement) ou de se différencier en une variété de types de cellules plus spécialisées.

Cellule souche embryonnaire (ES) : Cellule souche pluripotente provenant de la masse cellulaire interne d'un embryon au stade du blastocyste.

Cellule souche pluripotente : La plus primitive des cellules souches, ayant la capacité de se différencier en une gamme complète de cellules spécialisées.

Clonage : Transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovule qui, sous l'effet d'un stimulus approprié, devient un zygote.

« **Clonage thérapeutique** » : Terme parfois employé pour désigner le clonage d'un embryon qui servira à fournir des cellules souches pluripotentes à des fins thérapeutiques.

« **Clonage reproductif** » : Terme parfois employé pour désigner le clonage d'un embryon qui sera implanté dans un utérus dans le but de produire une descendance génétiquement identique au donneur du noyau.

Différenciation : Processus par lequel les cellules acquièrent de nouvelles caractéristiques et forment des types de cellules plus spécialisés.

Embryon : Organisme aux stades précoces de son développement; chez l'homme, du stade de deux cellules jusqu'à environ six semaines, après quoi on le désigne du terme « foetus ».

Fécondation in vitro (FIV) : Fécondation d'un ovule par un spermatozoïde réalisée par des moyens artificiels.

Gamète : Cellule sexuelle (spermatozoïde ou ovule). Chez les animaux (et chez l'homme), la gamète mâle fonctionnelle parvenue à maturité s'appelle le spermatozoïde, tandis que la gamète femelle s'appelle l'ovule.

Gonade : Organe qui produit les cellules sexuelles (le testicule ou l'ovaire).

Hématopoïétique : Relatif à la formation de cellules sanguines.

Hybride : Organisme dont les chromosomes renfernment l'ADN de deux différentes espèces ou sous-espèces.

Ovocyte : Ovule (œuf) non parvenu à maturité.

Transfert de noyaux de cellules somatiques (transfert nucléaire, remplacement nucléaire - voir « clonage ») : Introduction du noyau d'une cellule provenant d'un organe ou tissu, dans un ovule non fécondé (ovocyte) dont on a retiré le noyau (« énucléé »).

Zygote : Oeuf fécondé par suite de la rencontre de cellules sexuelles mâles (spermatozoïdes) et femelles (ovules).